

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-506377

(P2003-506377A)

(43) 公表日 平成15年2月18日 (2003.2.18)

(51)Int.Cl. <sup>1</sup>	識別記号	P 1	キーワード (参考)	
A 6 1 K	31/451	A 6 1 K	31/451	4 C 0 5 9
	31/436		31/436	4 C 0 5 4
	31/439		31/439	4 C 0 6 3
	31/4523		31/4523	4 C 0 6 5
	31/4525		31/4525	4 C 0 7 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全235頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-514341(P2001-514341)	(71) 出願人	ミレニアム・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
(96) (22) 出願日	平成12年7月28日 (2000.7.28)		アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、シドニー・ストリート75番
(86) 翻訳文提出日	平成14年1月28日 (2002.1.28)	(71) 出願人	協和醗酵工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/US 00/20733		東京都千代田区大平町1丁目6番1号
(87) 国際公開番号	WO 01/009138	(72) 発明者	ジェイ・アール・ルーリー
(87) 国際公開日	平成13年2月8日 (2001.2.8)		アメリカ合衆国02481マサチューセッツ州ウエルズリー、ダミアン・ロード24番
(31) 優先権主張番号	09/362,837	(72) 発明者	中屋 宣貴
(32) 優先日	平成11年7月28日 (1999.7.28)		静岡県駿東郡長泉町下土狩60-1
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	弁理士 青山 葵 (外2名)

最終頁に続く

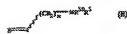
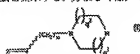
(54) 【発明の名称】 ケモカイン受容体アンタゴニストおよびその使用方法

(57) 【要約】

本発明は、ケモカイン受容体機能のモジュレーターである低分子化合物に関する。より詳しくは、本発明は新規化合物および異常白血球の動員および/または活性化に関連する疾患を治療する方法を開示する。好ましくは、\*

\*本発明の低分子化合物は、ケモカイン受容体機能のアンタゴニストである。本発明の方法は、必要により、有量数の式 (I) および (II) :

【化1】



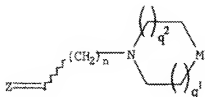
で表される化合物および生理学上許容されるそれらの塩

を対象に投与することを特徴とする。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の構造式：

【化1】



式中：

nは1ないし約4の整数；

Mは $>NR^2$ 、 $>CR^1R^2$ 、 $-O-CR^1R^2-O-$ または $-CH^2-CR^1R^2-O-$ ；

Mを含有する環は置換または非置換；

 $q^1$ は0ないし約3の整数のとき整数； $q^2$ は0ないし約1の整数；

$R^1$ は-H、-OH、-N<sub>3</sub>、ハロゲン、脂肪族基、置換脂肪族基、アミノアルキル基、-O-（脂肪族基）、-O-（置換脂肪族基）、-SH、-S-（脂肪族基）、-S-（置換脂肪族基）、-OC(O)-（脂肪族基）、-O-C(O)-（置換脂肪族基）、-C(O)O-（脂肪族基）、-C(O)O-（置換脂肪族基）、-COOH、-CN、-CO-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>またはR<sup>1</sup>はMの環原子およびMを含有する環中の隣接炭素原子の間の共有結合；

$R^2$ は-OH、アシル基、置換アシル基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基、置換ベンジル基、非芳香族複素環基、置換非芳香族複素環基、-O-（置換または非置換芳香族基）または-O-（置換または非置換脂肪族基）；

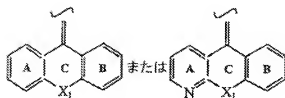
$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は独立して-H、アシル基、置換アシル基、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基、置換ベンジル基、非芳香族複素環基または置換非芳香族複素環基；または

 $R^1$ および $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ 、または $R^5$ および $R^6$ はそれらが結合した

原子と一緒に置換または非置換非芳香族炭素環式または複素環式環を形成し；

Zは；

【化2】



によって表され；

$X_1$  は結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-NR_2$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR_2-$ 、 $-SO-CH_2-CH_2-SO-$ 、 $-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR_2$ 、 $-CO-$ または $-CO-NR_2-$ ；

$R_2$  は $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基または置換ベンジル基；および

環Aおよび環Bは独立して置換または非置換

によって表される有効量の化合物およびその生理学的に許容し得る塩を、当該治療方法を対象に投与することを特徴とする、異常な白血球の補充および／または活性化と関連する疾患を治療する方法。

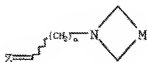
【請求項2】  $R^1$  は $-H$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、置換脂肪族基、アミノアルキル基 $-O-$ （脂肪族基）、 $-O-$ （置換脂肪族基）、 $-NR^5$   $R^6$ または $R^2$ はMの環原子およびMを含有する環中の隣接炭素原子の間の共有結合；

$R^2$  は $-NR^5$   $R^6$ 、置換アシル基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基、置換ベンジル基、 $-O-$ （置換または非置換芳香族基）；または

$R^1$  および  $R^2$  はそれらが結合した原子と一緒に置換または非置換非芳香族炭素環式または複素環を形成する請求項1記載の方法。

【請求項3】  $q^1$  および  $q^2$  は0、および化合物は構造式：

【化3】

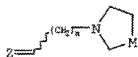


によって表される請求項1記載の方法。

【請求項4】 Mは $>CR^1R^2$ である請求項3記載の方法。

【請求項5】  $q^1$  は1および  $q^2$  は0、および化合物は構造式：

【化4】

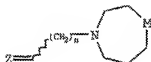


によって表される請求項1記載の方法。

【請求項6】 Mは $>CR^1R^2$ である請求項5記載の方法。

【請求項7】  $q^1$  は1および  $q^2$  は2、および化合物は構造式：

【化5】

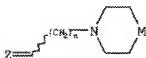


によって表される請求項1記載の方法。

【請求項8】 Mは $NR^2$ である請求項7記載の方法。

【請求項9】  $q^1$  は1および  $q^2$  は2、および化合物は構造式：

【化6】





によって表される請求項1記載の方法。

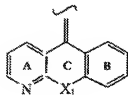
【請求項10】  $M$ は $-O-CR^1R^2-O-$ または $-CH_2-CR^1R^2-O-$ である請求項9記載の方法。

【請求項11】  $M$ は $>NR^2$ または $>CR^1R^2$ ；および  
 $R^1$ は置換脂肪族基またはアミノアルキル基である請求項9記載の方法。

【請求項12】  $M$ は $>NR^2$ または $>CR^1R^2$ ；および  
 $R^2$ は $-O-$ （置換または非置換芳香族基）である請求項9記載の方法。

【請求項13】  $Z$ は構造式：

【化7】



式中：

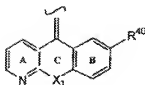
$X_1$ は $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-NR_2-$ 、 $-CH_2-NR_2-$ 、 $-SO-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-SO-$ 、 $-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR_2-CO-$ 、結合、 $-O-$ 、または $-CO-NR_2-$ ；

$R_2$ は $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基または置換ベンジル基；および

環Aおよび環Bは独立して置換または非置換  
 によって表される請求項1記載の方法。

【請求項14】 環Bは環C中の $X_1$ に結合した環Bの炭素原子に対してパラ置換し、および $Z$ は構造式：

【化8】



式中、 $R^{40}$  は  $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、 $-NR^{2'4}R^{2'5}$ 、 $-CONR^{2'4}R^{2'5}$ 、 $Q-$  (脂肪族基)、 $Q-$  (置換脂肪族基)、 $-O-$  (脂肪族基)、 $-O-$  (置換脂肪族基)、 $-O-$  (芳香族基)、 $-O-$  (置換芳香族基)、電子吸引性基、 $-(O)_u$ 、 $-(CH_2)_t$ 、 $-C(O)OR^{2'0}$ 、 $-(O)_u$ 、 $-(CH_2)_t$ 、 $-OC(O)R^{2'0}$ 、 $-(O)_u$ 、 $-(CH_2)_t$ 、 $-C(O)-NR^{2'1}R^{2'2}$  または  $-(O)_u$ 、 $-(CH_2)_t$ 、 $-NHC(O)O-R^{2'0}$ ；

$R^{2'0}$ 、 $R^{2'1}$  または  $R^{2'2}$  は独立して  $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基または非芳香族複素環基；または

$R^{2'1}$  および  $R^{2'2}$  は、それらが結合した窒素原子と一緒に、非芳香族複素環を形成し；

$Q$  は  $-NR^{2'4}C(O)-$ 、 $-NR^{2'4}S(O)_2-$  または  $-C(O)O-$ ；

$R^{2'0}$  および  $R^{2'1}$  は独立して  $-H$ 、 $-OH$ 、脂肪族基または置換脂肪族基；

$u$  は 0 または 1；および

$t$  は 0 ないし約 3 の整数

によって表される請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】  $R^{40}$  は  $-(O)_u$ 、 $-(CH_2)_t$ 、 $-C(O)-NR^{2'1}R^{2'2}$  によって表される請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】  $u$  は 0 および  $t$  は 1 ないし約 3 である請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】  $u$  は 1 および  $t$  は 0 である請求項 15 記載の方法。

【請求項 18】  $u$  および  $t$  は両方とも 0 である請求項 15 記載の方法。

【請求項 19】  $R^{40}$  は  $-NR^{2'4}R^{2'5}$  または  $-CONR^{2'4}R^{2'5}$  で置換された脂肪族基である請求項 14 記載の方法。

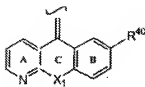
【請求項 20】  $R^{40}$  は  $-O-$  (脂肪族基) または  $-O-$  (置換脂肪族基)

)である請求項14記載の方法。

【請求項21】  $R^{40}$  は-COOHである請求項14記載の方法。

【請求項22】 環Bは環C中の $X_1$ に結合した環Bの炭素原子に対してパラ置換し、およびZは構造式：

【化9】



式中、 $R^{2'6}$  は $-C(=NR^{6'0})NR^{2'1}R^{2'2}$ 、 $-O-C(O)-NR^{2'1}R^{2'2}$ 、 $-S(O)_2-NR^{2'1}R^{2'2}$ または $-N-C(O)-NR^{2'1}R^{2'2}$ ；ここに

$R^{2'1}$  および  $R^{2'2}$  は独立して-H、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基または非芳香族複素環基；または

$R^{2'1}$  および  $R^{2'2}$  はそれらが結合した窒素原子と一緒になって、置換または非置換非芳香族複素環を形成し；

$R^{2'6}$  は-H、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、非芳香族複素環基、 $-C(O)-O-$ （置換または非置換脂肪族基）、 $-C(O)-O-$ （置換または非置換芳香族基）、 $-S(O)_2-$ （置換または非置換脂肪族基）、 $-S(O)_2-$ （置換または非置換芳香族基）；または

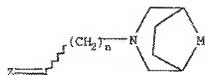
$R^{2'6}$  および  $R^{2'1}$  はそれらが結合した窒素原子と一緒になって、置換または非置換非芳香族複素環を形成する

によって表される請求項13記載の方法。

【請求項23】  $X_1$  が $-CH_2-O-$ である請求項1記載の方法。

【請求項24】 以下の構造式：

【化10】



式中：

$n$  は1ないし約4の整数；

$M$  は  $>NR^1$ 、 $>CR^1R^2$ 、 $-O-CR^1R^2-O-$  または  $-CH_2-CR^1R^2-O-$ ；

$M$  を含有する環は置換または非置換；

$R^1$  は  $-H$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、ハロゲン、脂肪族基、置換脂肪族基、アミノアルキル基、 $-O-$ （脂肪族基）、 $-O-$ （置換脂肪族基）、 $-SH$ 、 $-S-$ （脂肪族基）、 $-S-$ （置換脂肪族基）、 $-OC(O)-$ （脂肪族基）、 $-O-C(O)-$ （置換脂肪族基）、 $-C(O)O-$ （脂肪族基）、 $-C(O)O-$ （置換脂肪族基）、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-CO-NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$  または  $R^1$  は  $M$  の環原子および  $M$  を含有する環中の隣接炭素原子の間の共有結合；

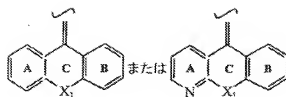
$R^2$  は  $-H$ 、 $-OH$ 、アシル基、置換アシル基、 $-NR^3R^4$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基、置換ベンジル基、非芳香族複素環基、置換非芳香族複素環基、 $-O-$ （置換または非置換芳香族基）または  $-O-$ （置換または非置換脂肪族基）；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は独立して  $-H$ 、アシル基、置換アシル基、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基、置換ベンジル基、非芳香族複素環基または置換非芳香族複素環基；または

$R^1$  および  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$ 、または  $R^5$  および  $R^6$  はそれらが結合した原子と一緒に、置換または非置換非芳香族炭素環式または複素環を形成し；

$Z$  は；

【化】1]



式中：

$X_1$  は  $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-NR_6-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR_6-$ 、 $-SO-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO-$ 、 $-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR_6-CO-$ 、結合、 $-O-$ または $-CO-NR_6-$ ；

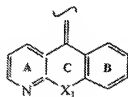
$R_2$  は  $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基または置換ベンジル基；および

環Aおよび環Bは独立して置換または非置換  
によって表される

によって表される有効量の化合物およびその生理学的に許容し得る塩を、当該治療方法を対象に投与することと特徴とする、異常な白血球の補充および/または活性化と関連する疾患を治療する方法。

【請求項25】 Zは構造式：

【化12】



式中：

$X_1$  は  $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-NR_6-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR_6-$ 、 $-SO-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO-$ 、 $-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR_6-CO-$ 、結合、 $-O-$ または $-CO-NR_6-$ ；

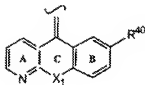
$H_2-S(O)_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-NR_1-$ ,  $-CO-$ , 結合,  $-O-$ または  
 $-CO-NR_1-$ ;

$R_1$ は-H、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基  
 または置換ベンジル基;および

環Aおよび環Bは独立して置換または非置換  
 によって表される請求項24記載の方法。

【請求項26】 環Bは環C中の $X_1$ に結合した環Bの炭素原子に対してパ  
 ラ置換し、およびZは構造式:

【化】3



式中、 $R^{10}$ は-OH、-COOH、-NO<sub>2</sub>、ハロゲン、脂肪族基、置換脂肪  
 族基、芳香族基、置換芳香族基、-NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、-CONR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、Q  
 (脂肪族基)、Q (置換脂肪族基)、-O- (脂肪族基)、-O- (置換脂  
 肪族基)、-O- (芳香族基)、-O- (置換芳香族基)、電子吸引性基、- (  
 O)<sub>n</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、-C(O)OR<sup>20</sup>、-(O)<sub>n</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、-OC(  
 O)R<sup>20</sup>、-(O)<sub>n</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、-C(O)-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>または- (  
 O)<sub>n</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、-NHC(O)O-R<sup>20</sup>;

$R^{20}$ 、 $R^{21}$ または $R^{22}$ は独立して-H、脂肪族基、置換脂肪族基、芳  
 香族基、置換芳香族基または非芳香族環素環基;または

$R^{21}$ および $R^{22}$ はそれらが結合した環素原子と一緒にあって、非芳香族環  
 素環を形成し;

Qは-NR<sup>24</sup>C(O)-、-NR<sup>24</sup>S(O)<sub>2</sub>-または-C(O)O-;

$R^{24}$ および $R^{25}$ は独立して-H、-OH、脂肪族基または置換脂肪族基;

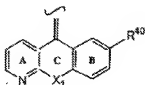
nは0または1;および

mは0ないし約3の整数

によって表される請求項25記載の方法。

【請求項27】 環Bは環C中のX<sub>1</sub>に結合した環Bの炭素原子に対してパラ置換し、およびZは構造式：

【化14】



式中、R<sup>40</sup>は-C(=NR<sup>60</sup>)NR<sup>71</sup>R<sup>82</sup>、-O-C(O)-NR<sup>71</sup>R<sup>82</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>71</sup>R<sup>82</sup>または-N-C(O)-NR<sup>71</sup>R<sup>82</sup>；ここに

R<sup>71</sup>およびR<sup>82</sup>は独立して-H、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基または非芳香族複素環基；または

R<sup>71</sup>およびR<sup>82</sup>はそれらが結合した窒素原子と一緒に、置換または非置換非芳香族複素環を形成し；

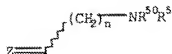
R<sup>60</sup>-H、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、非芳香族複素環基、-C(O)-O-（置換または非置換脂肪族基）、-C(O)-O-（置換または非置換芳香族基）、-S(O)<sub>2</sub>-（置換または非置換脂肪族基）、-S(O)<sub>2</sub>-（置換または非置換芳香族基）；または

R<sup>60</sup>およびR<sup>71</sup>はそれらが結合した窒素原子と一緒に、置換または非置換非芳香族複素環を形成することができる

によって表される請求項25記載の方法。

【請求項28】 以下の構造式：

【化15】



式中：

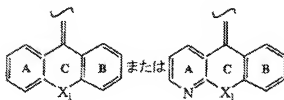
nは1ないし約4の整数；

$R^{5'}$  および  $R^{2'}$  は各々独立して  $-H$ 、 $R^{5'}$  および  $R^{6'}$  は各々独立して  $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、アミノアルキル基、 $-NR^8 R^4$ 、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基、置換ベンジル基、非芳香族複素環基、置換非芳香族複素環基、または窒素原子および隣接炭素原子の間の共有結合；

$R^8$  および  $R^4$  は独立して  $-H$ 、アシル基、置換アシル基、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基、置換ベンジル基、非芳香族複素環基または置換非芳香族複素環基；

Zは：

【化16】



式中：

$X_1$  は  $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-NR_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR_2-$ 、 $-SO-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO-$ 、 $-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR_2$ 、 $-CO-$ 、結合、 $-O-$ 、または  $-CO-NR_2-$ ；

Rは  $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基または置換ベンジル基；および

環Aおよび環Bは独立して置換または非置換

によって表される

によって表される有効量の化合物およびその生理学的に許容し得る塩を、当該治療方法を対象に投与することと特徴とする、異常な白血球の補充および／または活性化と関連する疾患を治療する方法。

【請求項29】  $R^{5'}$  は置換脂肪族基；および

$R^{2'}$  は  $-H$ 、脂肪族基または置換脂肪族基である請求項28記載の方法。

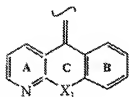


【請求項30】  $R^{50}$  は芳香族置換基を含む置換脂肪族基である請求項29記載の方法。

【請求項31】  $R^{50}$  は4-クロロフェニル基で置換された脂肪族基である請求項29記載の方法。

【請求項32】 Zは構造式：

【化17】



式中：

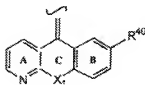
$X^1$  は  $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}_2$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{CO}-$ 、結合、 $-\text{O}-$ 、または  $-\text{CO}-\text{NR}_2-$ ；

$R_2$  は  $\text{H}$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基または置換ベンジル基；および

環Aおよび環Bは独立して置換または非置換によって変えられる請求項28記載の方法。

【請求項33】 環Bは環C中の  $X_1$  に結合した環Bの炭素原子に対してパラ置換し、およびZは構造式：

【化18】



式中、 $R^{10}$  は $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ハロゲン、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、 $-\text{NR}^{24}R^{25}$ 、 $-\text{CONR}^{24}R^{25}$ 、 $\text{Q}-$ （脂肪族基）、 $\text{Q}-$ （置換脂肪族基）、 $-\text{O}-$ （脂肪族基）、 $-\text{O}-$ （置換脂肪族基）、 $-\text{O}-$ （芳香族基）、 $-\text{O}-$ （置換芳香族基）、電子吸引性基、 $-(\text{O})_u$ 、 $-(\text{CH}_2)_t$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{26}$ 、 $-(\text{O})_v$ 、 $-(\text{CH}_2)_s$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R^{26}$ 、 $-(\text{O})_w$ 、 $-(\text{CH}_2)_z$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{27}R^{28}$ または $-(\text{O})_x$ 、 $-(\text{CH}_2)_y$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-R^{29}$ ；

$R^{26}$ 、 $R^{27}$ または $R^{28}$ は独立して $\text{H}$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基または非芳香族複素環基；または

$R^{27}$ および $R^{28}$ はそれらが結合した窒素原子と一緒に、非芳香族複素環を形成し；

$\text{Q}$ は $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{S}(\text{O})_2-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ；

$R^{24}$ および $R^{25}$ は独立して $\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、脂肪族基または置換脂肪族基；

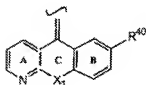
$u$ は0または1；および

$t$ は0ないし約3の整数

によって表される請求項3記載の方法。

【請求項34】 環Bは環C中の $X_1$ に結合した環Bの炭素原子に対してバラ置換し、およびZは構造式；

【化19】



式中、 $R^{10}$  は $-\text{C}(=\text{NR}^{60})\text{NR}^{21}R^{22}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{23}R^{26}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{27}R^{28}$ または $-\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{21}R^{22}$ ；ここに

$R^{21}$ および $R^{22}$ は独立して $\text{H}$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基または非芳香族複素環基；または

$R^{21}$ および $R^{22}$ はそれらが結合した窒素原子と一緒に、置換または

非置換非芳香族複素環を形成し：

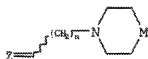
$R^{1*}$  は—H、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、非芳香族複素環基、—C(O)—O—（置換または非置換脂肪族基）、—C(O)—O—（置換または非置換芳香族基）、—S(O)<sub>2</sub>—（置換または非置換脂肪族基）、—S(O)<sub>2</sub>—（置換または非置換芳香族基）；または

$R_2$ 、および $R_3$ はそれらが結合する窒素原子と一緒に、置換または非置換非芳香族複素環を形成する

によって要される請求項32記載の方法。

【請求項35】 以下の構造式：

【化20】



式中；

MはCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>；

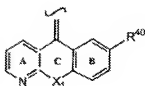
R<sup>1</sup> は—OH；

R<sup>2</sup> は4-クロロフェニル；

nは2；

Zは：

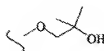
【化21】



X<sub>1</sub> は—CH<sub>2</sub>—O—；および

R<sup>40</sup> は

【化22】

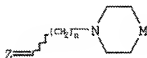


によって表される

によって表される有効量の化合物およびその生理学的に許容し得る塩を、当該治療方法を対象に投与することの特徴とする。異常な白血球の補充および／または活性化と関連する疾患を治療する方法。

【請求項36】 以下の構造式：

【化23】



式中：

MはCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>：

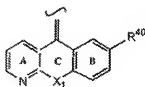
R<sup>1</sup>は-OH：

R<sup>2</sup>は4-クロロフェニル；

nは2；

Zは：

【化24】



X<sub>1</sub>は-CH<sub>2</sub>-O-；および

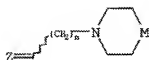
R<sup>40</sup>は-COOH

によって表される

によって表される有効量の化合物およびその生理学的に許容し得る塩を、当該治療方法を対象に投与することの特徴とする。異常な白血球の補充および／または活性化と関連する疾患を治療する方法。

【請求項37】 以下の構造式：

【化25】



式中：

Mは $\text{CR}^1\text{R}^2$ ；

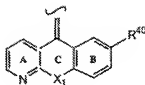
$\text{R}^1$ は $-\text{OH}$ ；

$\text{R}^2$ は4-クロロフェニル；

nは2；

Zは：

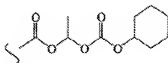
【化26】



$\text{X}_1$ は $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ；および

$\text{R}^{40}$ は

【化27】

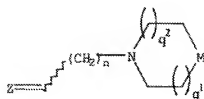


によって表される

によって表される有効量の化合物およびその生理学的に許容し得る塩を、当該治療方法を対象に投与することを特徴とする、異常な白血球の補充および／または活性化と関連する疾患を治療する方法。

【請求項38】 以下の構造式：

【化28】



式中：

nは1ないし約4の整数；

Mは $>NR^2$ 、 $>CR^1R^2$ 、 $-O-CR^1R^2-O-$ または $-CH_2-CR^1R^2-O-$ ；

Mを含有する環は置換または非置換；

$R^1$ は $-H$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、ハロゲン、脂肪族基、置換脂肪族基、アミノアルキル基、 $-O-$ （脂肪族）、 $-O-$ （置換脂肪族基）、 $-SH$ 、 $-S-$ （脂肪族基）、 $-S-$ （置換脂肪族基）、 $-OC(O)-$ （脂肪族基）、 $-O-C(O)-$ （置換脂肪族基）、 $-C(O)O-$ （脂肪族基）、 $-C(O)O-$ （置換脂肪族基）、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-CO-NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ または $R^1$ はMの環原子およびMを含有する環中の隣接炭素原子の間の共有結合；

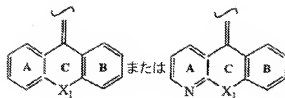
$R^2$ は $-OH$ 、アシル基、置換アシル基、 $-NR^5R^6$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基、置換ベンジル基、非芳香族複素環基、置換非芳香族複素環基、 $-O-$ （置換または非置換芳香族基）または $-O-$ （置換または非置換脂肪族基）；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は独立して $-H$ 、アシル基、置換アシル基、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基、置換ベンジル基、非芳香族複素環基または置換非芳香族複素環基；または

$R^1$ および $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ 、または $R^5$ および $R^6$ はそれらが結合した原子と一緒に、置換または非置換非芳香族炭素環式または複素環を形成し；

Zは：

【化29】



式中：

$X_1$  は  $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-NR_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR_2-$ 、 $-SO-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO-$ 、 $-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR_2-CO-$ 、結合、 $-O-$ 、または  $-CO-NR_2-$ ；

$R_2$  は  $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基または置換ベンジル基；および

環Aおよび環Bは独立して置換または非置換  
によって表される

によって表される化合物またはその生理学的に許容し得る塩。

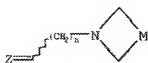
【請求項39】  $R^1$  は  $-H$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、置換脂肪族基、アミノアルキル基、 $-O-$ （脂肪族基）、 $-O-$ （置換脂肪族基）、 $-NR^2 R^4$  または  $R^1$  はMの環原子およびMを含有する環中の隣接炭素原子の間の共有結合；

$R^2$  は  $-NR^2 R^6$ 、置換アルキル基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基、置換ベンジル基、 $-O-$ （置換または非置換芳香族基）；または

$R^1$  および  $R^2$  はそれらが結合した原子と一緒に、置換または非置換非芳香族炭素環式または複素環を形成する請求項38記載の化合物。

【請求項40】  $q^1$  および  $q^2$  は0、および化合物は構造式：

【化30】

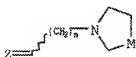


によって表される請求項38記載の化合物。

【請求項41】 Mは $>C R^1 R^2$ である請求項40記載の化合物。

【請求項42】  $q^1$ は1および $q^2$ は0、および化合物は構造式：

【化31】

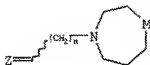


によって表される請求項38記載の化合物。

【請求項43】 Mは $>C R^1 R^2$ である請求項42記載の化合物。

【請求項44】  $q^1$ は1および $q^2$ は2、および化合物は構造式：

【化32】

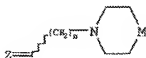


によって表される請求項38記載の化合物。

【請求項45】 Mは $>N R^2$ である請求項44記載の化合物。

【請求項46】  $q^1$ は1および $q^2$ は2、および化合物は構造式：

【化33】



によって表される請求項38記載の化合物。



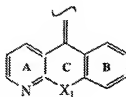
【請求項47】 Mは $-O-CR^1R^2-O-$ または $-CH_2-CR^1R^2-O-$ である請求項46記載の化合物。

【請求項48】 Mは $>NR^2$ または $>CR^1R^2$ ；および  
 $R^1$ は置換脂肪族基またはアミノアルキル基である請求項46記載の化合物。

【請求項49】 Mは $>NR^2$ または $>CR^1R^2$ ；および  
 $R^2$ は $-O-$ （置換または非置換芳香族基）である請求項46記載の化合物。

【請求項50】 Zは構造式：

【化34】



式中：

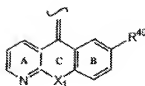
$X^1$  は $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-NR_2$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR_2$ 、 $-SO-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO-$ 、 $-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR_2$ 、 $-CO-$ 、結合、 $-O-$ 、または $-CO-NR_2-$ ；

$R_2$  は $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基または置換ベンジル基；および

環Aおよび環Bは独立して置換または非置換である請求項38記載の化合物。

【請求項51】 環Bは環C中の $X_1$ に結合した環Bの炭素原子に対してパラ置換し、およびZは構造式：

【化35】



式中、 $R^{40}$  は $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、脂肪族基、置換脂

脂肪族、芳香族基、置換芳香族基、 $-\text{NR}^{2'4} \text{R}^{2'5}$ 、 $-\text{CONR}^{2'4} \text{R}^{2'5}$ 、 $\text{Q}-$ （脂肪族基）、 $\text{Q}-$ （置換脂肪族基）、 $-\text{O}-$ （脂肪族基）、 $-\text{O}-$ （置換脂肪族基）、 $-\text{O}-$ （芳香族基）、 $-\text{O}-$ （置換芳香族基）、電子吸引性基、 $-(\text{O})_u$ 、 $-(\text{CH}_2)_t$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2'6}$ 、 $-(\text{O})_v$ 、 $-(\text{CH}_2)_i$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{2'6}$ 、 $-(\text{O})_w$ 、 $-(\text{CH}_2)_j$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{2'7} \text{R}^{2'8}$  または  $-(\text{O})_x$ 、 $-(\text{CH}_2)_k$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{2'9}$ ；

$\text{R}^{2'6}$ 、 $\text{R}^{2'7}$  または  $\text{R}^{2'8}$  は独立して  $\text{H}$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基または非芳香族複素環基；または

$\text{R}^{2'7}$  および  $\text{R}^{2'8}$  はそれらが結合した窒素原子と一緒に、非芳香族複素環を形成し：

$\text{Q}$  は  $-\text{NR}^{2'4} \text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{2'4} \text{S}(\text{O})_2-$  または  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ；

$\text{R}^{2'4}$  および  $\text{R}^{2'5}$  は独立して  $\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、脂肪族基または置換脂肪族基；

$u$  は 0 または 1；および

$t$  は 0 ないし約 3 の整数

によって表される請求項 48 記載の化合物。

【請求項 52】  $\text{R}^{4'6}$  は  $-(\text{O})_v$ 、 $-(\text{CH}_2)_i$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{2'7} \text{R}^{2'8}$ 、 $\text{R}^{2'9}$  によって表される請求項 51 記載の化合物。

【請求項 53】  $u$  は 0 および  $t$  は 1 ないし約 3 である請求項 52 記載の化合物。

【請求項 54】  $u$  は 1 および  $t$  は 0 である請求項 52 記載の化合物。

【請求項 55】  $u$  および  $t$  は両方とも 0 である請求項 52 記載の化合物。

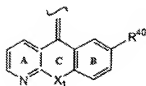
【請求項 56】  $\text{R}^{4'6}$  は  $-\text{NR}^{2'4} \text{R}^{2'5}$  または  $-\text{CONR}^{2'4} \text{R}^{2'5}$  で置換された脂肪族基である請求項 51 記載の化合物。

【請求項 57】  $\text{R}^{4'6}$  は  $-\text{O}-$ （脂肪族基）または  $-\text{O}-$ （置換脂肪族基）請求項 51 記載の化合物。

【請求項 58】  $\text{R}^{4'6}$  は  $-\text{COOH}$  である請求項 51 記載の化合物。

【請求項 59】 環 B は環 C 中の  $X_1$  に結合した環 B の炭素原子に対してパラ置換し、および Z は構造式：

【化36】



式中 $R^{40}$ は $-C(=NR^{40})NR^{21}R^{22}$ 、 $-O-C(O)-NR^{21}R^{22}$ 、 $-S(O)_2-NR^{21}R^{22}$ または $-N-C(O)-NR^{21}R^{22}$ ；ここに

$R^{21}$  および  $R^{22}$  は独立して  $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基または非芳香族複素環基；または

$R^{21}$  および  $R^{22}$  はそれらが結合した窒素原子と一緒にあって、置換または非置換非芳香族複素環を形成し；

$R^{40}$  は  $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、非芳香族複素環基、 $-C(O)-O-$ （置換または非置換脂肪族基）、 $-C(O)-O-$ （置換または非置換芳香族基）、 $-S(O)_2-$ （置換または非置換脂肪族基）、 $-S(O)_2-$ （置換または非置換芳香族基）；または

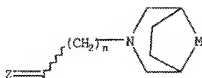
$R^{40}$  および  $R^{21}$  はそれらが結合した窒素原子と一緒にあって、置換または非置換非芳香族複素環を形成し得る

によって表される請求項50記載の化合物。

【請求項60】  $X_2$  は  $-CH_2-O-$ である請求項38記載の化合物。

【請求項61】 以下の構造式：

【化37】



式中：

$n$  は1ないし約4の整数；

$M$  は  $>NR^2$ 、 $>CR^1R^2$ 、 $-O-CR^1R^2-O-$ または $-CH_2-CR^1R^2-$

$^1 R^2 = O -$ ;

Mを含有する環は置換または非置換;

$R^1$  は  $-H$ 、 $-OH$ 、 $-N_3$ 、ハロゲン、脂肪族基、置換脂肪族基、アミノアルキル基、 $-O-$  (脂肪族基)、 $-O-$  (置換脂肪族基)、 $-SH$ 、 $-S-$  (脂肪族基)、 $-S-$  (置換脂肪族基)、 $-OC(O)-$  (脂肪族基)、 $-O-C(O)-$  (置換脂肪族基)、 $-C(O)O-$  (脂肪族基)、 $-C(O)O-$  (置換脂肪族基)、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-CO-NR^3 R^4$ 、 $-NR^3 R^4$  または  $R^1$  はMの環原子およびMを含有する環中の隣接炭素原子の間の共有結合;

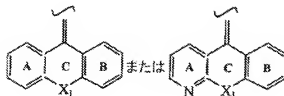
$R^2$  は  $-OH$ 、アシル基、置換アシル基、 $-NR^5 R^6$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基、置換ベンジル基、非芳香族複素環基、置換非芳香族複素環基、 $-O-$  (置換または非置換芳香族基) または  $-O-$  (置換または非置換脂肪族基);

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は独立して  $-H$ 、アシル基、置換アシル基、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基、置換ベンジル基、非芳香族複素環基または置換非芳香族複素環基; または

$R^1$  および  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$ 、または  $R^5$  および  $R^6$  はそれらが結合した原子と一緒に、置換または非置換非芳香族複素環式または複素環を形成し;

Zは:

[化38]



式中:

$X_1$  は  $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-NR_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR_2-$ 、 $-SO-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO-$ 、 $-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-C$

$H_2-S(O)_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-NR_2$ ,  $-CO-$ , 結合,  $-O-$ , または  $-CO-NR_2-$ ;

$R_2$  は  $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基または置換ベンジル基; および

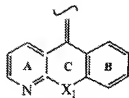
環Aおよび環Bは独立して置換または非置換。

によって表される

によって表される化合物またはその生理学的に許容し得る塩。

【請求項62】 Zは構造式:

【化39】



式中:

$X_1$  は  $-S-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-S-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-NR_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-NR_2-$ ,  $-SO-CH_2-$ ,  $-CH_2-SO-$ ,  $-S(O)_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-S(O)_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-NR_2$ ,  $-CO-$ , 結合,  $-O-$ , または  $-CO-NR_2-$ ;

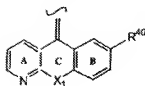
$R_2$  は  $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基または置換ベンジル基; および

環Aおよび環Bは独立して置換または非置換

によって表される請求項61記載の化合物。

【請求項63】 環Bは環C中の  $X_1$  に結合した環Bの炭素原子に対してパラ置換し、およびZは構造式:

【化40】



式中 $R^{10}$ は $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NO}$ 、ハロゲン、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $\text{Q}-$ （脂肪族基）、 $\text{Q}-$ （置換脂肪族基）、 $-\text{O}-$ （脂肪族基）、 $-\text{O}-$ （置換脂肪族基）、 $-\text{O}-$ （芳香族基）、 $-\text{O}-$ （置換芳香族基）、電子吸引性基、 $-(\text{O})$ 、 $-(\text{CH}_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-(\text{O})$ 、 $-(\text{CH}_2)$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-(\text{O})$ 、 $-(\text{CH}_2)$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ または $-(\text{O})$ 、 $-(\text{CH}_2)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{20}$ ；

$\text{R}^{20}$ 、 $\text{R}^{21}$ または $\text{R}^{22}$ は独立して $-\text{H}$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基または非芳香族複素環基；または

$\text{R}^{21}$ および $\text{R}^{22}$ はそれらが結合した窒素原子と一緒に、非芳香族複素環を形成し；

$\text{Q}$ は $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{S}(\text{O})$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ；

$\text{R}^{24}$ および $\text{R}^{25}$ は独立して $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、脂肪族基または置換脂肪族基；

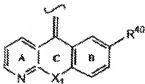
$u$ は0または1；および

$t$ は0ないし約3の整数。

によって表される請求項6記載の化合物。

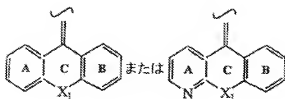
【請求項64】 環Bは環C中の $X_1$ に結合した環Bの炭素原子に対してパラ置換し、およびZは構造式；

【化41】



式中 $R^{40}$ は $-\text{C}(\text{=NR}^{60})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{S}(\text{O})$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ または $-\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ ；





式中：

$X_1$  は  $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-NR_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR_2-$ 、 $-SO-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO-$ 、 $-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR_2-$ 、 $-CO-$ 、結合、 $-O-$ 、または  $-CO-NR_2-$ ；

$R_2$  は  $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基または置換ベンジル基；および

環Aおよび環Bは独立して置換または非置換。

によって表される

によって変えられる化合物またはその生理学的に許容し得る塩。

【請求項66】 50は置換脂肪族基；および

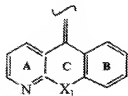
$R^{6'}$  は  $-H$ 、脂肪族基または置換脂肪族基である請求項65記載の化合物。

【請求項67】  $R^{6''}$  は芳香族置換基を含む置換脂肪族基である請求項66記載の化合物。

【請求項68】  $R^{6''}$  は4-クロロフェニルで置換された脂肪族基である請求項66記載の方法。

【請求項69】 Zは構造式：

【化44】



式中：



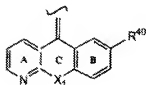
$X_1$  は  $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-NR_4-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR_4-$ 、 $-SO-CH_2-$ 、 $-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR_4-CO-$ 、結合、 $-O-$ 、または  $-CO-NR_4-$ ；

$R_4$  は  $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、ベンジル基または置換ベンジル基；および

環Aおよび環Bは独立して置換または非置換によって表される請求項6に記載の化合物。

【請求項70】 環Bは環C中の $X_1$ に結合した環Bの炭素原子に対してパラ置換し、およびZは構造式：

【化45】



式中 $R^{40}$ は $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-CONR^{24}R^{25}$ 、 $Q$ （脂肪族基）、 $Q$ （置換脂肪族基）、 $-O-$ （脂肪族基）、 $-O-$ （置換脂肪族基）、 $-O-$ （芳香族基）、 $-O-$ （置換芳香族基）、電子吸引性基、 $-(O)_n$ 、 $-(CH_2)_n$ 、 $-C(O)OR^{26}$ 、 $-(O)_n$ 、 $-(CH_2)_n$ 、 $-OC(O)R^{26}$ 、 $-(O)_n$ 、 $-(CH_2)_n$ 、 $-C(O)-NR^{27}N^{28}$ または $-(O)_n$ 、 $-(CH_2)_n$ 、 $-NHC(O)O-R^{29}$ ；

$R^{26}$ 、 $R^{27}$ または $R^{28}$ は独立して $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基または非芳香族複素環基；または

$R^{27}$ および $R^{28}$ はそれらが結合した窒素原子と一緒に、非芳香族複素環を形成し；

$Q$ は $-NR^{24}C(O)-$ 、 $-NR^{24}S(O)_2-$ または $-C(O)O-$ ；

$R^{2'}$  および  $R^{2''}$  は独立して  $-H$ 、 $-OH$ 、脂肪族基または置換脂肪族基；

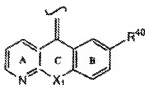
$n$  は 0 または 1；および

$m$  は 0 ないし約 3 の整数

によって表される請求項 6 記載の化合物。

【請求項 7 1】 環 B は環 C 中の  $X_1$  に結合した環 B の炭素原子に対してパラ置換し、および Z は構造式：

【化 4 6】



式中  $R^{4'}$  は  $-C(=NR^{4''})NR^{2'1}R^{2'2}$ 、 $-O-C(O)-NR^{2'1}R^{2'2}$ 、 $-S(O)_2-NR^{2'1}R^{2'2}$  または  $-N-C(O)-NR^{2'1}R^{2'2}$ ；ここに

$R^{2'1}$  および  $R^{2'2}$  は独立して  $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基または非芳香族複素環基；または

$R^{2'1}$  および  $R^{2'2}$  はそれらが結合した窒素原子と一緒になって、置換または非置換非芳香族複素環を形成し；

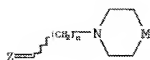
$R^{2'6}$  は  $-H$ 、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、非芳香族複素環基、 $-C(O)-O-$ （置換または非置換脂肪族基）、 $-C(O)-O-$ （置換または非置換芳香族基）、 $-S(O)_2-$ （置換または非置換脂肪族基）、 $-S(O)_2-$ （置換または非置換芳香族基）；または

$R^{2'6}$  および  $R^{2'1}$  はそれらが結合した窒素原子と一緒にって、置換または非置換非芳香族複素環を形成する

によって表される請求項 6 記載の化合物。

【請求項 7 2】 以下の構造式：

【化 4 7】



式中：

MはC R<sup>1</sup> R<sup>2</sup>；

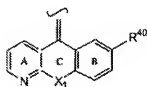
R<sup>1</sup> は-OH；

R<sup>2</sup> は4-クロロフェニル；

nは2；

Zは：

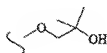
【化48】



X<sub>1</sub> は-CH<sub>2</sub>-O-；および

R<sup>40</sup> は

【化49】

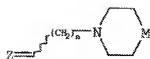


によって表される

によって表される化合物またはその生理学的に許容し得る塩。

【請求項73】 以下の構造式：

【化50】



式中：

Mは $\text{CR}^1 \text{R}^2$ ；

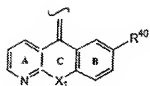
$\text{R}^1$  は $-\text{OH}$ ；

$\text{R}^2$  は4-クロロフェニル；

nは2；

Zは；

【化51】



$\text{X}_1$  は $-\text{CH}_2-\text{O}-$ および

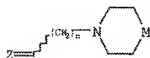
$\text{R}^{40}$  は $-\text{COOH}$

によって表される

によって表される化合物またはその生理学的に許容し得る塩。

【請求項74】 以下の構造式：

【化52】



式中：

Mは $\text{CR}^1 \text{R}^2$ ；

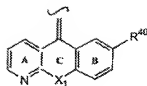
$\text{R}^1$  は $-\text{OH}$ ；

$\text{R}^2$  は4-クロロフェニル；

n は2；

Z は：

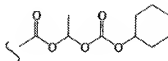
【化53】



X<sub>1</sub> は  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ；および

R<sup>40</sup> は

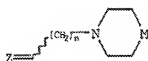
【化54】



によって表される化合物またはその生理学的に許容し得る塩。

【請求項75】 以下の構造式：

【化55】



式中：

M は  $\text{CR}^1\text{R}^2$ ；

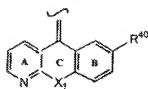
R<sup>1</sup> は  $-\text{OH}$ ；

R<sup>2</sup> は4-クロロフェニル；

n は2；

Z は：

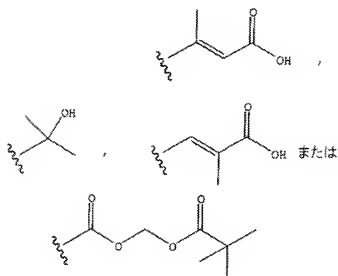
【化56】



$X_1$  は  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ ；および

$R_{40}$  は

【化57】



によって表される

によって表される化合物またはその生理学的に許容し得る塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 発明の背景

化学誘引物質のサイトカインまたはケモカインは、多系統の白血球およびリンパ球の動員および活性化を促す前炎症メディエーターのファミリーである。それらは、活性化の後、多種の組織細胞によって遊離され得る。炎症部位でのケモカインの継続的な遊離は、慢性炎症におけるエフェクター細胞の進行する遊走を媒介し続ける。現在までに特徴付けられたケモカインは、一次構造で関連付けられている。それらは、ジスルフィド結合を形成する4つの保存システインを共有する。この保存システインモチーフに基づき、該ファミリーは、C-X-Cケモカイン（ $\alpha$ -ケモカイン）およびC-Cケモカイン（ $\beta$ -ケモカイン）と命名される2つの主流に分けられ、最初の2つの保存システインは、各々、介在残基によって分けられているか、または隣接している（Baggiolini, M.およびDahinden, C. A., *Immunology Today*, 15:127-133 (1994)）。

## 【0002】

C-X-Cケモカインは、インターロイキン8（IL-8）、PF4および好中球活性化ペプチド-2（NAP-2）のごとき好中球の多数の強力な化学誘引物質およびアクチベーターを含む。C-Cケモカインは、RANTES（Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted）、マクロファージ炎症タンパク質1 $\alpha$ および1 $\beta$ （MIP-1 $\alpha$ およびMIP-1 $\beta$ ）、エオタキシン（eotaxin）および単球またはリンパ球の化学誘引物質および活性化物質として特徴付けられるが、好中球についての化学誘引物質でないであろうヒト単球走化性タンパク質1-3（MCP-1、MCP-2、MCP-3）を含む。RANTESおよびMIP-1 $\alpha$ のごときケモカインは、喘息およびアレルギー疾患の呼吸器疾患を含めた広範囲なヒトの急性および慢性炎症疾患に関係付けられてきた。

## 【0003】

ケモカイン受容体は、シグナル変換の共通の作用機序を反映する構造的特徴を共有するGタンパク質結合受容体（GPCR）のスーパーファミリーのメンバー

である (Gerard, C. および Gerard, N. P., *Annu. Rev. Immunol.*, 12: 775-808 (1994); Gerard, C. および Gerard, N. P., *Curr. Opin. Immunol.*, 6: 140-145 (1994))。保存された特徴は、原形質膜にわたる7つの疎水性ドメインを含み、それは親水性の細胞外および細胞内ループによって結合されている。大部分の一次配列相同性は、疎水性膜貫通領域において生じ、親水性領域はより多様である。クローン化し発現されたC-Cケモカインに対する最初の受容体は、ケモカインであるMIP-1 $\alpha$ およびRANTESと結合する。従って、このMIP-1 $\alpha$ /RANTES受容体は、C-Cケモカイン受容体1と命名された (また、CCR-1ともいう; Neote, K.ら, *Cell*, 72: 415-425 (1993); Horuk, R.ら, 1994年5月26日のWO 94/11504; Gao, J.-I.ら, *J. Exp. Med.*, 177: 1421-1427 (1993))。RANTESに应答して結合しおよび/またはシグナルを発する3つの受容体が特徴付けられており; CCR3は、エオキシン、RANTESおよびMCP-3を含めたケモカインの結合またはシグナリングを媒介し (Ponathら, *J. Exp. Med.*, 183: 2437 (1996))、CCR4は、RANTES、MIP-1 $\alpha$ およびMCP-1を含めたケモカインと結合し (Powerら, *J. Biol. Chem.*, 270: 19495 (1995))、およびCCR5は、MIP-1 $\alpha$ 、RANTESおよびMIP-1 $\beta$ を含めたケモカインと結合する (Samsonら, *Biochem.* 35: 3362-3367 (1996))。RANTESは、単球、好酸球、T細胞のサブセットを含めた種々の細胞タイプに対する走化性ケモカインである。これらの異なる細胞の応答は、同一受容体によって全てが媒介できるのではなく、受容体CCR1、CCR4およびCCR5は、CCR3について既に示された (Ponathら) ごとく、白血球タイプ間の受容体分布および機能においていくらかの選択性を示すらしい。特に、単球の指令された遊走および循環T細胞のメモリー集団を誘導するRANTESの能力は、慢性炎症疾患がT細胞および単球の破壊的浸潤物によって特徴付けられるので、このケモカインおよびその受容体が該疾患において非常に重要な役割を演じることを示唆する (Scha11, T.ら, *Nature*, 347: 669-71 (1990))。

【0004】



多数の現行薬物は、生物起源のアミンに対する受容体のアンタゴニスト、例えば、ドーパミンおよびヒスタミン受容体のアンタゴニストとして開発されてきた。ケモカインおよびC5aのごとき大きなタンパク質についての受容体に対して開発され、成功したアンタゴニストは依然としてない。RANTESおよびMIP-1 $\alpha$ を含めたC-Cケモカイン受容体およびそれらのリガンド間の相互作用の小さいアンタゴニストは、受容体リガンド相互作用によって「トリガーされた」有害な炎症過程を阻害するのに有用な化合物、ならびに受容体-リガンド相互作用の研究につき有益な道具を提供するであろう。

#### 【0005】

##### 発明の概要

今回、有機低分子のクラスが、ケモカイン受容体機能のアンタゴニストであり、白血球の活性化および/または動員を阻害できることが判明した。ケモカイン受容体機能のアンタゴニストは、RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MCP-2、MCP-3およびMCP-4のごときC-Cケモカインを含めた1以上のケモカインの、白血球および/または他の細胞タイプ上の1以上のケモカイン受容体に対する結合および/または活性化を阻害できる分子である。結果的に、ケモカイン受容体によって媒介されるプロセスおよび細胞応答は、これらの有機低分子で阻害できる。この発見に基づき、異常な白血球の動員および/または活性化と関連した疾患を治療する方法、ならびにケモカイン受容体機能によって媒介される疾患を治療する方法が開示される。該方法は、ケモカイン受容体機能のアンタゴニストである化合物または有機低分子の有効量を必要とする対象に投与することを特徴とする。ケモカイン受容体機能のアンタゴニストとして確認された化合物または有機低分子を以下に詳細に記載し、これらは異常な白血球の動員および/または活性化と関連した疾患の治療または予防用の医薬を製造するために用いることができる。また、本発明は、異常な白血球の動員および/または活性化と関連した疾患の治療または予防において使用される開示化合物および有機低分子に関する。また、本発明は、ケモカイン機能のアンタゴニストとして本明細書で確認された化合物または有機低分子の1以上および適当な医薬担体を含む医薬組成物を含む。本発明は、さらに、異常な白血球の動員および/または活性化と関連

した疾患を持つ個人を治療するのに用いることができる新規な化合物に関する。

#### 【0006】

発明の詳細な記載

本発明は、ケモカイン受容体機能のモジュレーターである低分子化合物に関する。好ましい具体例において、該低分子化合物はケモカイン受容体機能のアンタゴニストである。従って、受容体へのケモカインの結合によって媒介されるプロセスまたは細胞応答は、白血球遊走、インテグリン活性化、細胞内遊離カルシウム濃度 $[Ca^{++}]$ 、の一過性の増加、および／または前炎症性メディエーターの顆粒放出を含めて阻害できる（全てまたは部分的に低下または防止できる）。

#### 【0007】

本発明は、さらに、限定されるものではないが、関節炎（例えば、慢性関節リウマチ）、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、再発狭窄症、虚血／再灌流損傷、真性糖尿病（例えば、1型真性糖尿病）、乾癬、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎およびクローン病のごとき炎症性腸疾患、移植臓器および移植組織の拒絶反応（すなわち、急性同種移植片拒絶反応、慢性同種移植片拒絶反応）、対宿主性移植片病、ならびにアレルギーおよび喘息を含む、RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MCP-2、MCP-3および／またはMCP-4応答性のT細胞、単球および／または好酸球の存在によって特徴付けられる慢性炎症疾患を含めた、異常な白血球の動員および／または活性化と関連した、またはケモカインまたはケモカイン受容体機能によって媒介される疾患の予防的処置および治療的処置を含めた治療方法に関する。本明細書に開示された方法で（予防的処置を含めて）治療できる異常な白血球の動員および／または活性化と関連した他の疾患は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、例えば、AIDS関連脳炎、AIDS関連斑状丘疹性皮膚発疹、AIDS関連間質性肺炎、AIDS関連腸疾患、AIDS関連門脈周囲肝炎およびAIDS関連糸球体腎炎と関連した炎症性疾患である。該方法は、ケモカイン受容体機能を阻害する、白血球および／または他の細胞タイプへのケモカインの結合を阻害する、および／または炎症部位への白血球遊走および／または炎症部位での活性化を阻害する有効量の化合物（すなわち、1以上の化合物）を、治療を必要とする対象に投与することを特徴とする。

## 【0008】

本発明は、さらに、本明細書に記載のごとき化合物を哺乳動物に投与すること  
を特徴とする、哺乳動物においてCCR1のごときケモカイン受容体を拮抗する  
方法に関する。

該方法によると、ケモカインに対する受容体を担う前炎症性細胞のケモカイン媒  
介走化性および／または活性化が阻害できる。ケモカイン受容体はニューロンお  
よび上皮細胞のごとき他の細胞タイプで発現できるので、本明細書に用いる「前  
炎症性細胞」は、白血球を含むが、それに限定されるものではない。

## 【0009】

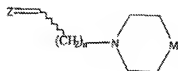
いずれの特定の理論または機序によっても拘束されるつもりはないが、本発明  
の化合物は、ケモカイン受容体CCR1のアンタゴニストであり、本発明の方法  
に起因する治療上の利点はCCR1機能の拮抗の結果であると考えられる。かく  
して、本発明の方法および化合物を用いて、その表面にCCR1を発現し、CCR  
1を介して伝達されたシグナルに応答する細胞を含む医学的症状、ならびに前  
記に列挙した具体的疾患を治療できる。

## 【0010】

1つの態様において、ケモカイン受容体機能のアンタゴニストは、構造式(I)  
:

## 【0011】

【化58】



(I)

## 【0012】

およびその生理学上許容される塩によって表わされる。

Zは、1、2またはそれを超える芳香族環に縮合したシクロアルキルまたは非

芳香族複素環基であり、ここに、Z中の各環は、独立して、置換されるかまたは置換されていない。

nは1ないし約4の整数のごとき整数である。好ましくは、nは1、2または3である。より好ましくは、nは2である。別の具体例において、他の脂肪族または芳香族のスペーサー基(L)を(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>に用いることができる。

Mは>NR<sup>5</sup>または>CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>である。Mは好ましくは>C(OH)R<sup>2</sup>である。

#### 【0013】

R<sup>1</sup>は、-H、-OH、-N<sub>3</sub>、ハロゲン、脂肪族基、置換された脂肪族基、アミノアルキル基、-O-（脂肪族基）、-O-（置換された脂肪族基）、-SH、-S-（脂肪族基）、-S-（置換された脂肪族基）、-OC(O)-（脂肪族基）、-O-C(O)-（置換された脂肪族基）、-C(O)O-（脂肪族基）、-C(O)O-（置換された脂肪族基）、-COOH、-CN、-CO-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>；またはR<sup>1</sup>は、Mにおける環原子とMを含む環中の隣接する炭素原子との間の共有結合であり得る。R<sup>1</sup>は好ましくは-Hまたは-OHである。

#### 【0014】

R<sup>2</sup>は、-H、-OH、アシル基、置換されたアシル基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、ベンジル基、置換されたベンジル基、非芳香族複素環基または置換された非芳香族複素環基、-O-（置換されているかまたは置換されていない芳香族基）または-O-（置換されているかまたは置換されていない脂肪族基）である。R<sup>2</sup>は好ましくは芳香族基または置換された芳香族基である。

#### 【0015】

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、独立して、-H、アシル基、置換されたアシル基、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、ベンジル基、置換されたベンジル基、非芳香族複素環基または置換された非芳香族複素環基である。

#### 【0016】

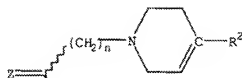
あるいは、 $R^1$  および  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$ 、または  $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれが結合している原子と一緒に、置換されているかまたは置換されていない非芳香族炭素環または複素環を形成できる。

【0017】

Mが $>C(R^1)(R^2)$ であって、 $R^1$ がMにおける炭素原子とMを含む環中の隣接する炭素原子との間の共有結合である具体例において、ケモカイン機能のアンクボニストは、構造式(Ia)によって表わされる。

【0018】

【化59】



【0019】

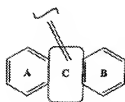
Z、 $n$ および $R^2$ は、構造式(I)における記載に同じである。

【0020】

一つの好ましい具体例において、Zは5員、6員、7員または8員のシクロアルキル基または非芳香族複素環に縮合した2つの炭素環芳香族基を含む三環系である。一例において、Zは、構造式(II)：

【0021】

【化60】



(II)

【0022】

によって表される。

### 【0023】

「A」および「B」で表示された構造式(I I)のフェニル環は、本明細書で各々、「環A」および「環B」という。「C」で表示された中央の環は、「環C」といい、例えば、5員、6員、7員または8員の非芳香族炭素環(例えば、シクロヘプタンまたはシクロオクタン環)または非芳香族複素環であり得る。環Cが非芳香族複素環である場合、それは、窒素、硫黄または酸素のごとき1または2個のヘテロ原子を含むことができる。特定の具体例において、環CがZが構造式(I I)によって表される場合、該三環系は、環C中の炭素原子と、Zに結合する、構造式(I)に示すごとき炭素原子との間の共有二重結合によって分子の残りに結合する。

### 【0024】

構造式(I I)における環Aおよび/または環Bは、置換されていなくてもよい。あるいは、環Aおよび/または環Bは、1以上の置換基を持つことができる。適当な置換基は、本明細書に後記する通りである。一例において、環Aまたは環Bは、 $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-C(O)OR^{2'}$ 、 $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-OC(O)R^{2'}$ 、 $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-C(O)-NR^{2'}R^{2'}$  または $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-NHC(O)-O-R^{2'}$  で置換される。

uは0または1である。

tは0ないし約3の整数のごとき整数であり、メチレン基 $-(CH_2)-$ 、 $-$ は、脂肪族基につき本明細書に記載されたごとく置換されていても、あるいは置換されていなくともよい。

### 【0025】

$R^{2'}$ 、 $R^{2'}$ または $R^{2'}$ は、独立して、 $-H$ 、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基または非芳香族複素環基である。あるいは、 $R^{2'}$ および $R^{2'}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、非芳香族複素環を形成できる。

### 【0026】

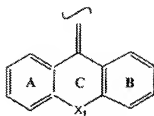
環Cは、所望により、本明細書に後記された1以上の置換基を含んでいてもよ

い。

適当な三環系Zの例は、構造式(III)：

【0027】

【化61】



(III)

【0028】

によって提供される。

構造式(III)における環Aおよび環Bは、構造式(II)についての記載に同じである。

$X_1$  は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-NR_1-$ 、 $-CH_2-NR_1-$ 、 $-SO-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO-$ 、 $-S(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2-S(O)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR_1-CO-$ または $-CO-NR_1-$ である。好ましくは、 $X_1$  は $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-NR_1-CO-$ または $-CO-NR_1-$ である。

【0029】

$R_1$  は、水素、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、ベンジル基または置換されたベンジル基である。

一例において、 $R_1$  は、 $-(CH_2)_s-COOR^{3*}$ 、 $-(CH_2)_s-C(O)-NR^{2*}$ 、 $R^{3*}$  または $-(CH_2)_s-NHC(O)-O-R^{3*}$ であり、ここに、 $s$  は1ないし約3の整数のごとき整数であり；

【0030】

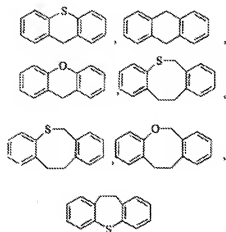
$R^{3*}$ 、 $R^{2*}$  または $R^{3*}$  は、独立して、 $H$ 、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、または非芳香族複素環基である。あるいは

は、 $R^{3\prime}$  および  $R^{3\prime\prime}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒に、非芳香族複素環を形成する。

Z についての適当な三環系の他の例には、ベンゾジアゼピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジン、フェノチアジンおよび次の構造式：

【0031】

【化62】



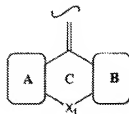
【0032】

によって表される基が含まれる。

もう一つの好ましい具体例において、Z は、7員または8員のシクロアルキル基に、または非芳香族複素環に縮合した2つの芳香族基を含む三環系であり、ここに、少なくとも1つの芳香族基は、ヘテロアリール基である。一例において、Z は構造式 (IV)：

【0033】

【化63】



(IV)



## 【0034】

によって表される。

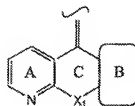
構造式 (I V) における環Aは、置換されたまたは置換されていないヘテロアリール基であってもよい。構造式 (I V) における環Bは、置換されたまたは置換されていない芳香族基、例えば、ヘテロアリール基または炭素環アリール基であってもよい。適当な置換基は、本明細書に後記する通りである。一例において、環Aおよび/または環Bは、前記のごとき  $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-C(O)OR^{2'}$ 、 $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-OC(O)R^{2'}$ 、 $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-C(O)-NR^{2'}R^{2''}$  または  $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-NHC(O)-O-R^{2'}$  で置換される。 $u$ 、 $t$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$  および  $R^{2''}$  は前記に同じである。 $X_1$  および  $R_1$  は、構造式 (I I I) についての前記に同じであり得る。

## 【0035】

本発明のもう一つの具体例において、Zは、構造式 (I V) によって表され、ここに、環Aはピリジル基であって、環Bは芳香族基または複素環芳香族基である。一例において、Zは、構造式 (I V a) :

## 【0036】

【化64】



(IVa)

## 【0037】

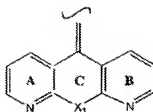
によって表される。この具体例において、環Aおよび環Bは独立して、置換されているか、または置換されていない、環Bは好ましくはフェニル基である。 $X_1$  および  $R_1$  は、構造式 (I I I) についての前記に同じであり得る。

もう一つの具体例において、環Aおよび環Bの双方は、ピリジル基であって、

Zは構造式(IVb)：

【0038】

【化65】



(IVb)

【0039】

によって表される。

【0040】

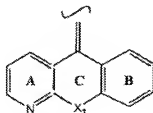
環Aおよび環Bは、構造式(II)において前記のごとく、独立して、置換されていても、または置換されていなくてもよく、X<sub>1</sub>は、構造式(III)についての前記に同じであり得る。

【0041】

本発明の他の具体例において、Zは、構造式(V)：

【0042】

【化66】



(V)

【0043】

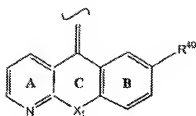
によって表される。環Aおよび環Bは、構造式(II)に前記のごとく、独立して、置換されていても、または置換されていなくてもよく、X<sub>1</sub>は、構造式(I

II) についての前記に同じであり得る。

好ましい具体例において、構造式(V)における環Bは、環Cの $X_1$ に結合する環Bの炭素原子に対してバラに置換されており、Zは、構造式(VI)：

【0044】

【化67】



(VI)

【0045】

によって表される。

$X_1$ は、構造式(II)における前記に同じであり得る。好ましくは、 $X_1$ は、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH_2-S-$ である。

【0046】

$R^{40}$ は、芳香族基についての本明細書に記載のごとき置換基である。一の具体例において、 $R^{40}$ は、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-CONR^{24}R^{25}$ 、 $-C(=NR^{40})NR^{21}R^{22}$ 、 $-Q-$ （脂肪族基）、 $-Q-$ （置換された脂肪族基）、 $-O-$ （脂肪族基）、 $-O-$ （置換された脂肪族基）、 $-O-$ （置換された芳香族基）、電子求引性基、 $-(O)$ 、 $-(CH_2)_1$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-(O)$ 、 $-(CH_2)_1$ 、 $-OC(O)R^{24}$ 、 $-(O)$ 、 $-(CH_2)_1$ 、 $-C(O)-NR^{21}R^{22}$ または $-(O)$ 、 $-(CH_2)_1$ 、 $-NHC(O)-O-R^{20}$ である。 $Q$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $u$ および $t$ は、本明細書における記載に同じである。

【0047】

好ましくは、 $R^{40}$ は、脂肪族基、置換された脂肪族基、 $-O-$ （脂肪族基）または $-O-$ （置換された脂肪族基）である。より好ましくは、 $R^{40}$ は、 $-O$

$-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_7$  または  $-\text{O}-\text{C}_4\text{H}_9$  のとき  $-\text{O}$ -アルキルである。

#### 【0048】

もう一つの具体例において、 $\text{R}^{1,2}$  は、 $-(\text{O})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{2,1}\text{R}^{2,2}$  によって表されてもよく、ここに、 $u$  は1、 $t$  は0であって、 $\text{R}^{2,1}$  および  $\text{R}^{2,2}$  は本明細書に記載の通りである。この具体例において、 $\text{R}^{2,1}$  および  $\text{R}^{2,2}$  は、各々独立して、 $-\text{H}$ 、置換されているまたは置換されていない脂肪族基、置換されているまたは置換されていない芳香族基であってよく、あるいは、 $\text{R}^{2,1}$  および  $\text{R}^{2,2}$  はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されているまたは置換されていない非芳香族複素環（例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン）を形成する。

#### 【0049】

もう一つの具体例において、 $\text{R}^{1,2}$  は、 $-(\text{O})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{2,1}\text{R}^{2,2}$  によって表されてもよく、ここに、 $u$  が0、 $t$  が1ないし約3であって、 $\text{R}^{2,1}$  および  $\text{R}^{2,2}$  は本明細書に記載の通りである。

#### 【0050】

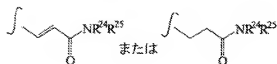
もう一つの具体例において、 $\text{R}^{1,2}$  は、 $-(\text{O})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{2,1}\text{R}^{2,2}$  によって表されてもよく、ここに、 $u$  および  $t$  の双方は0であって、 $\text{R}^{2,1}$  および  $\text{R}^{2,2}$  は本明細書に記載の通りである。

#### 【0051】

もう一つの具体例において、 $\text{R}^{1,2}$  は、 $-\text{NR}^{2,4}\text{R}^{2,5}$  または  $-\text{CONR}^{2,4}\text{R}^{2,5}$  で置換された脂肪族基（例えば、メチル、エチル、プロピル）であり、ここに、 $\text{R}^{2,4}$  および  $\text{R}^{2,5}$  は本明細書に記載の通りである。例えば、 $\text{R}^{1,2}$  は、

#### 【0052】

【化68】



【0053】

によって表されてもよい。

【0054】

もう一つの実例において、 $R^{4'}$  は、 $-O-C(O)-NR^{2'}R^{2'}$  であり、ここに、 $R^{2'}$  は本明細書に記載の通りであり、 $R^{2'}$  は、 $-H$ 、脂肪族基、置換されている脂肪族基、芳香族基、置換されている芳香族基、非芳香族複素環基、 $-C(O)-O-$ （置換されているまたは置換されていない脂肪族基）、 $-C(O)-O-$ （置換されているまたは置換されていない芳香族基）、 $-S(O)_2-$ （置換されているまたは置換されていない脂肪族基）、 $-S(O)_2-$ （置換されているまたは置換されていない芳香族基）であってもよく、あるいは、 $R^{2'}$  および  $R^{2'}$  はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されているまたは置換されていない非芳香族複素環を形成できる。

【0055】

さらなる具体例において、 $R^{4'}$  は、 $-S(O)_2-NR^{2'}R^{2'}$  または  $-N-C(O)-NR^{2'}R^{2'}$  であり、ここに、 $R^{2'}$  および  $R^{2'}$  は、本明細書に記載の通りである。

【0056】

好ましい具体例において、ケモカイン受容体アンタゴニストは、構造式 (I) によって表されてもよく、ここに、 $n$  は3であり、 $M$  は、 $C(OH)R^2$ 、 $R^2$  は、フェニル基またはハロフェニル基（例えば、4-クロロフェニル）であって、 $Z$  は構造式 (VI) によって表され、ここに、 $X_1$  は、 $-CH_2-O-$ である。この具体例の一例において、 $R^{4'}$  は、

【0057】

【化69】



【0058】

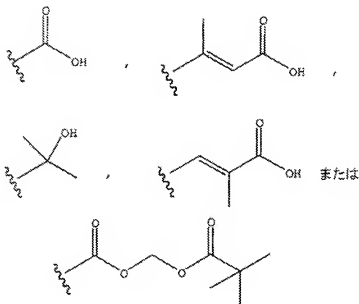
のごとき—O—（置換されている脂肪族基）であってもよい。

【0059】

特に好ましくは具体例において、 $R^{40}$  は、

【0060】

【化70】



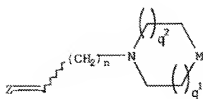
【0061】

である。

もう一つの具体例において、ケモカイン活性のアングロニストは、構造式（V  
II）：

【0062】

【化71】



(VII)

【0063】

およびその生理学上許容される塩によって表されてもよい。

nは、構造式(I)に記載の通りである。Zは、本明細書に記載の通りであり、好ましくは、構造式(V)または(VI)に記載の通りである。

Mは、 $>NR^1$ 、 $>CR^1R^2$ 、 $-O-CR^1R^2-O-$ または $-CH_2-CR^1R^2-O-$ である。

【0064】

$R^1$  および  $R^2$  は構造式(I)に記載の通りである。

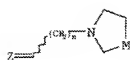
$q^1$  は0ないし約3の整数のごとき整数であり、 $q^2$  は0ないし約1の整数である。Mを含む環は、置換されていてもまたは置換されていなくてもよい。

【0065】

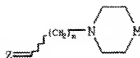
かくして、ケモカイン機能のアントゴニストは、例えば、構造式(VIIa) - (VIIk) :

【0066】

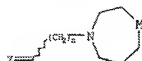
【化72】



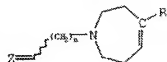
(VIIa)



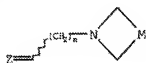
(VIIb)



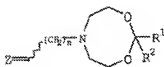
(VIIc)



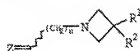
(VIId)



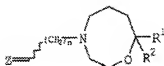
(VIIe)



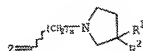
(VIIIf)



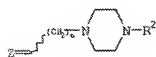
(VIIIg)



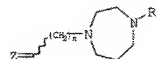
(VIIH)



(VIIi)



(VIIj)



(VIIk)



およびその生理学上許容される塩によって表されてもよく、ここに、Z、nおよびMは、構造式(VII)に記載の通りであり、Mを含む環は、置換されているかまたは置換されていない。Mを含む環は、同一または異なる1以上の適当な置換基を有していてもよい。Mを含む環および他の非芳香族複素環についての適当な置換基は、本明細書に記載の通りである。例えば、Mを含む環は、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはオキシ基で置換されていてもよい。

#### 【0068】

Mを含む環における窒素原子は、構造式(IV)に示されるごとき第三級窒素であってもよく、あるいは、該窒素原子は、C<sub>1</sub>、ないし約C<sub>2</sub>、またはC<sub>1</sub>、ないし約C<sub>2</sub>、の置換されたまたは置換されていない脂肪族基のごとき適当な置換基で四級化されていてもよい。また、第四級窒素原子を含む化合物は、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン等のごとき対アニオンを含んでいてもよい。

#### 【0069】

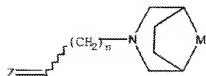
ケモカイン機能のアンタゴニストは、構造式(VII)によって表わされてもよく、ここに、Mは、当該環中にある2つの原子に結合する適当な二価の基で置換され、それによって、二環基を形成する。適当な二価の基には、例えば、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>、アルキレン基のごとき置換されているかまたは置換されていない二価の脂肪族基が含まれる。

#### 【0070】

ケモカイン受容体機能のアンタゴニストは、様々な二環基を含んでいてもよい。一つの実例において、ケモカイン受容体機能のアンタゴニストは、構造式(VIII)：

#### 【0071】

【化73】



(VIII)

【0072】

およびその生理学上許容される塩によって表されてもよい。

【0073】

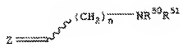
Mは、 $>NR^2$ 、 $>CR^1R^2$ 、 $-O-CR^1R^2-O-$ または $-CH_2-CR^1R^2-O-$ である。好ましくは、Mは、 $>NR^2$ または $>CR^1R^2$ である。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は構造式(I)に記載の通りであって、nおよびZは構造式(VII)に記載の通りである。

【0074】

もう一つの具体例において、ケモカイン受容体機能のアンタゴニストは、構造式(IX)：

【0075】

【化74】



(IX)

【0076】

およびその生理学上許容される塩によって表される。

Zは、本明細書に記載の通りであり、好ましくは、構造式(V)または(VI)に記載の通りである。

【0077】

nは、1ないし約4の整数のごとき整数である。好ましくは、nは、1、2または3である。より好ましくは、nは2である。別法の具体例において、他の脂

脂肪族または芳香族のスーパー基 (L) を (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> に使用できる。

【0078】

R<sup>3.0</sup> および R<sup>3.1</sup> は、各々独立して、-H、脂肪族基、置換された脂肪族基、アミノアルキル基、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、芳香族基、置換された芳香族基、ベンジル基、置換されたベンジル基、非芳香族複素環基、置換された非芳香族複素環基、または窒素原子と隣接する炭素原子との間の共有結合である。

【0079】

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、独立して、-H、アシル基、置換されたアシル基、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、ベンジル基、置換されたベンジル基、非芳香族複素環基または置換された非芳香族複素環基である。

【0080】

あるいは、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それらが結合している原子と一緒に、置換されているかまたは置換されていない非芳香族炭素環基または複素環基を形成できる。

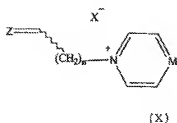
【0081】

好ましい具体例において、R<sup>3.0</sup> は、置換された C<sub>1</sub>、ないし約 C<sub>3</sub> のアルキル基のごとき置換された脂肪族基であって、R<sup>3.1</sup> は、-Hあるいは置換されているかまたは置換されていない脂肪族基である。より好ましくは、R<sup>3.0</sup> は、置換された直線または分岐した C<sub>1</sub>、ないし約 C<sub>3</sub> の脂肪族基であり、ここに、1以上の炭素原子が窒素、酸素または硫黄のごときヘテロ原子によって置き換えることができ、R<sup>3.1</sup> は、-Hあるいは直線または分岐した C<sub>1</sub>、ないし約 C<sub>3</sub>、または C<sub>1</sub>、ないし約 C<sub>3</sub> の脂肪族基であり、ここに、1以上の炭素原子はヘテロ原子によって置き換えることができる。R<sup>3.0</sup> および R<sup>3.1</sup> は、本明細書に記載のごとき1以上の適当な置換基、好ましくは、芳香族基（例えば、フェニル、4-ハロフェニル）で置換し得る。例えば、R<sup>3.0</sup> は、

【0082】

【化75】





【0087】

およびその生理学上許容される塩によって表わされる。

【0088】

Zは1、2またはそれを超える芳香族環に結合したシクロアルキルまたは非芳香族複素環基であり、ここに、Z中の各環は、独立して、置換されるかまたは置換されない。好ましくは、Zは、構造式(VI)に記載の通りである。

nは、1ないし約4の整数のごとき整数である。好ましくは、nは、1、2または3である。より好ましくは、nは2である。別法の具体例において、他の脂肪族または芳香族のスペーサー基(L)を(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>に使用できる。

Mは>NR<sup>7</sup>または>CR<sup>7</sup>である。

【0089】

R<sup>2</sup>は、-H、-OH、アシル基、置換されたアシル基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、ベンジル基、置換されたベンジル基、非芳香族複素環基、置換された非芳香族複素環基、-O-（置換されているまたは置換されていない芳香族基）または-O-（置換されているまたは置換されていない脂肪族基）である。R<sup>5</sup>は、好ましくは芳香族基または置換された芳香族基である。

【0090】

R<sup>6</sup>およびR<sup>6</sup>は、独立して、-H、アシル基、置換されたアシル基、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、ベンジル基、置換されたベンジル基、非芳香族複素環基または置換された非芳香族複素環基である。

【0091】

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それらが結合している原子と一緒に、置換されているかまたは置換されていない非芳香族炭素環または複素環を形成できる。

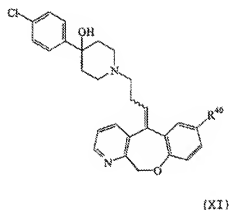
$X^-$  は、生理学上許容されるアニオンである。好ましくは、 $X^-$  は、 $Cl^-$  または  $Br^-$  である。

【0092】

本明細書に記載されたケモカイン受容体アンタゴニストは、活性化合物またはプロドラッグとして調製および投与できる。一般的には、プロドラッグは、代謝プロセスによって化学的変換を受けて十分に活性となる薬剤のアナログである。本発明のプロドラッグは、 $R^{40}$  についての適当な基を選択することによって調製できる。一つの実例において、プロドラッグは、構造式 (XI)：

【0093】

【化77】



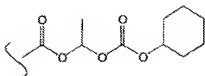
【0094】

によって表すことができ、

ここに、 $R^{40}$  は、Q置換された脂肪族基であって、該脂肪族基は、 $-(O)$ 、 $-(CH_2)$ 、 $-C(O)OR^{20}$  で置換され、ここに、Qは $-C(O)O-$ 、 $u$ は1、 $t$ は0であって、 $R^{20}$  は、環状の脂肪族基である。例えば、置換された該脂肪族基が置換されたエチル基である場合、 $R^{40}$  は、

【0095】

【化78】



【0096】

によって表すことができる。

かかるプロドラッグは、 $R^{4'}$  が  $-COOH$  である構造式 (XI) によって表される活性ケモカイン受容体アンタゴニストに変換できる。

【0097】

本発明のもう一つの具体例には、これらの方法に使用される新規な化合物が含まれる。

本明細書に開示された化合物は、E-およびZ-立体配置異性体として得ることができる。本発明は、Zの環Cを該分子の残部に結合する二重結合の周りのE-立体配置およびZ-立体配置の化合物、ならびにE-立体配置およびZ-立体配置の化合物ならびにその混合物で対象を治療する方法を含むことを明示的に指摘しておく。従って、本明細書で示す構造式においては、記号：

【0098】

【化79】

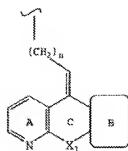


【0099】

を用いて、E-立体配置およびZ-立体配置の両者を表わす。好ましくは、環A、および環Cに結合したアルキレン鎖は、シス立体配置である。例えば、該化合物は：

【0100】

【化80】



【0101】

の立体配置を有し得る。

【0102】

1つの立体配置はもう1つよりも大きな活性を有し得ると理解される。所望の立体配置は、本明細書に記載した方法を用い、活性につきスクリーニングすることによって決定できる。

【0103】

加えて、本発明のある種の化合物は、異なる立体異性体（例えば、ジアステレオマーおよびエナンチオマー）として得られることがある。本発明は、開示された化合物の全ての異性体形態およびラセミ体混合物、ならびに純粋な異性体およびラセミ体混合物を含めたその混合物で対象を治療する方法を含むことを指摘しておく。再度、1つの立体異性体はもう1つのものよりも活性であり得ると理解される。所望の異性体は、スクリーニングによって決定できる。

【0104】

また、構造式 (I) ないし (XI) によって表される化合物の生理学上許容される塩も本発明に含まれる。アミンまたは他の塩基性基を含有する化合物の塩は、例えば、塩化水素、臭化水素、酢酸、クエン酸、過塩素酸等のごとき適当な有機酸または無機酸と反応させることによって得ることができる。また、第四級アンモニウム基を持つ化合物は、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン等のごとき対アニオンを含む。カルボン酸または他の酸性官能基を含有する化合物の塩は、適当な塩基、例えば、水酸化物塩基と反応させることによって調製できる。酸性官能基の塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム等のごとき対カチオンを含む。



## 【0105】

本明細書に用いられるごとく、脂肪族基とは、完全に飽和されるか、または1単位以上の不飽和を含む直鎖、分岐鎖もしくは環状の $C_1-C_{20}$ の炭化水素を含む。好ましい脂肪族基は、 $C_1$ ないし約 $C_{10}$ の炭化水素である。より好ましいのは、 $C_1$ ないし約 $C_6$ または $C_1$ ないし約 $C_3$ の炭化水素である。脂肪族基における1以上の炭素原子は、窒素、酸素または硫黄のごときヘテロ原子で置き換えてもよい。例えば、適当な脂肪族基には、置換されているかまたは置換されていない直鎖、分岐したもしくは環状の $C_1-C_{20}$ 、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基が含まれる。

## 【0106】

アミノアルキル基は、 $-NR^2R^3$ で置換されたアルキル基であり、 $R^2$ および $R^3$ は、本明細書における記載に同じである。好ましくは、該アルキル基は、1ないし約12、より好ましくは1ないし約6個の炭素原子を含む。アミノアルキル基のアルキル基は、脂肪族基について本明細書に記載されたごとく置換されていなくても、または置換されていてもよい。適当なアミノアルキル基の例には、アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノメチル、メチルアミノヘキシル、アミノエチレニル等が含まれる。

## 【0107】

芳香族基は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシルのごとき炭素環芳香族基、ならびにN-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ピリミジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、5-テトラゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリルおよび5-オキサゾリルのごとき複素環芳香族基またはヘテロアリール基を含む。これらの環が、例えば、環Cに縮合する場合には、結合の表示点は2つの縮合結合のう

ちのいずれでもよい。

# 【0108】

また、芳香族基は、炭素環芳香族環またはヘテロアリール環が1個以上の他の環に縮合した縮合多環式芳香族環系を含む。その例は、テトラヒドロナフチル、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、2-インドリル、3-インドリル、2-キノリニル、3-キノリニル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、2-キノリニル、3-キノリニル、1-イソキノリニル、3-キノリニル、1-イソインドリル、3-イソインドリル、アクリジニル、3-ベンゾイソキサゾリル等を含む。また、本明細書で用いられる「芳香族基」なる用語の範囲には、1個以上の炭素環芳香族環および／またはヘテロアリール環がシクロアルキルまたは非芳香族複素環、例えば、ベンゾシクロペンタン、ベンゾシクロヘキサンに縮合した基が含まれる。

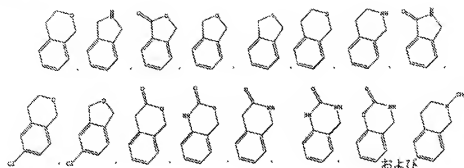
# 【0109】

非芳香族複素環は、環中に窒素、酸素または硫黄のごとき1個以上のヘテロ原子を含む非芳香族炭素環である。該環は、5員、6員、7員または8員であり得、および／または芳香族環上のシクロアルキルのときも1つの環と縮合できる。例には、1,3-ジオキサラン-2-イル、3-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン、3-1-アルキル-ベンゾイミダゾール-2-オン、3-1-メチル-ベンゾイミダゾール-2-オン、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリノ、3-モルホリノ、4-モルホリノ、2-チオモルホリノ、3-チオモルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、4-チアゾリジニル、ジアゾロニル、N-置換ジアゾロニル、1-フタルイミジル、1-3-アルキルフタルイミジル、ベンゾオキサン、ベンゾピロリジン、ベンゾピペリジン、ベンゾオキサラン、ベンゾチオラン、ベンゾチアン、テトラヒドロフラン-2-オン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-チアジアゾ

ール-3-イル、2-オキシ-3H-1,2,3,5-オキサチアゾール-4-イル、

【0110】

【化81】



【0111】

が含まれる。

【0112】

脂肪族基、芳香族基（炭素環およびヘテロアリール）、非芳香族複素環またはベンジル基上の適当な置換基には、例えば、電子求引性基、ハロゲン、アジド、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CCNR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、グアニジノ、ウレイド、オキサロ、アミジノ、 $-\text{C}(=\text{NR}^{60})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 、 $=\text{NR}^{60}$ 、 $-(\text{O})_p$ 、 $-(\text{CH}_2)_q$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{60}$ 、 $-(\text{O})_p$ 、 $-(\text{CH}_2)_q$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{60}$ 、 $-(\text{O})_p$ 、 $-(\text{CH}_2)_q$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-(\text{O})_p$ 、 $-(\text{CH}_2)_q$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{60}$ 、 $-\text{Q}-\text{H}$ 、 $-\text{Q}-$ （脂肪族基）、 $-\text{Q}-$ （置換された脂肪族基）、 $-\text{Q}-$ （アリール）、 $-\text{Q}-$ （芳香族基）、 $-\text{Q}-$ （置換された芳香族基）、 $-\text{Q}-$ （ $\text{CH}_2$ ）<sub>p</sub>（置換されたまたは置換されていない芳香族基）（pは1-5の整数である）、 $-\text{Q}-$ （非芳香族複素環基）または $-\text{Q}-$ （ $\text{CH}_2$ ）<sub>p</sub>（非芳香族複素環基）が含まれる。

【0113】

$\text{R}^{26}$ 、 $\text{R}^{27}$ または $\text{R}^{28}$ は、独立して、 $-\text{H}$ 、脂肪族基、置換された脂肪

族基、芳香族基、置換された芳香族基、非芳香族複素環基、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{O}-$  (脂肪族基)、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{O}-$  (芳香族基)または $-\text{NHC}(\text{O})-\text{O}-$  (非芳香族複素環基)であり、ここに、 $\text{R}^{2 \cdot 1}$  および  $\text{R}^{2 \cdot 2}$  はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されているまたは置換されていない非芳香族複素環を形成できる。

#### 【0114】

$\text{R}^{6 \cdot 0}$  は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、芳香族基または置換された芳香族基である。

$t$  は0ないし約3の整数であって、メチレン基、 $-(\text{CH}_2)_t$ 、 $-\text{H}$ は、脂肪族基について本明細書に記載されたごとく置換されていても、または置換されていなくてもよい。

$u$  は、0または1である。

#### 【0115】

$Q$  は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{2 \cdot 3})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{2 \cdot 3})\text{NHNH}-$ 、 $-\text{NHNHC}(\text{NR}^{2 \cdot 3})-$ 、 $-\text{NR}^{2 \cdot 4}\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{NR}^{2 \cdot 4}\text{S}(\text{O})_2-$ である。

#### 【0116】

$\text{R}^{2 \cdot 3}$  は、 $-\text{H}$ 、脂肪族基、ベンジル基、アリール基または非芳香族複素環基である。

$\text{R}^{2 \cdot 4}$  および  $\text{R}^{2 \cdot 5}$  は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、脂肪族基、置換された脂肪族基、ベンジル基、アリール基、非芳香族複素環基であるか、あるいは、 $\text{R}^{2 \cdot 4}$  および  $\text{R}^{2 \cdot 5}$  はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されているまたは置換されていない非芳香族複素環を形成できる。

#### 【0117】

また、置換された非芳香族複素環、ベンジル基または芳香族基は、置換基とし

て、芳香族基、脂肪族基または置換された脂肪族基を有し得る。非芳香族環（炭素環または複素環）または芳香族環（炭素環芳香族またはヘテロアリール）がもう一つの環で置換される場合、2つの該環は縮合できる。また、置換された脂肪族基は、置換基として、オキソ基、エポキシ基、非芳香族複素環、ベンジル基、置換されたベンジル基、芳香族基または置換された芳香族基を有し得る。また、置換された非芳香族複素環は、置換基として、=O、=S、=NHまたは=N（脂肪族、芳香族または置換された芳香族基）を有し得る。置換された脂肪族、置換された芳香族、置換された非芳香族複素環または置換されたベンジル基は、同一または異なってもよい1を超える置換基を有し得る。

#### 【0118】

アシル基には、置換されたおよび置換されていない脂肪族カルボニル、芳香族カルボニル、脂肪族スルホニルおよび芳香族スルホニルが含まれる。

適当な電子求引性基には、例えば、アルキルイミン、アルキルスルホニル、カルボキサミド、カルボン酸のアルキルエステル、 $-CH=NH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$  およびハロゲンが含まれる。

#### 【0119】

本明細書に示された構造式において、それにより化学基もしくは部位が分子または化合物の残りに結合する単結合または二重結合は、次の記号：

#### 【0120】

【化82】



#### 【0121】

によって示される。

例えば、構造式 (I I)、(I I I) または (I V) における対応する記号は、三環系の中央の環が、構造式 (I) によって表される分子の残りに結合する二重結合を示す。

#### 【0122】

「対象」とは、好ましくは、トリまたはヒトのごとき哺乳動物であるが、獣医的治療を必要とする動物、例えば、家庭内動物（イヌ、ネコ等）、農場動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ニワトリ、ブタ、ウマ等）および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモット等）であり得る。

#### 【0123】

化合物の「有効量」とは、異常な白血球の動員および／または活性化と関連した疾患を持つ対象において受容体へのケモカインの結合によって媒介される1以上のプロセスの阻害を生じる量である。かかるプロセスの例は、白血球遊走、インターレウキン活性化、細胞内遊離カルシウム濃度 $[Ca^{2+}]$ の一過性増加および前炎性メディエーターの顆粒放出を含む。あるいは、化合物の「有効量」は、異常な白血球の動員および／または活性化と関連した疾患に関連した症状の予防または減少を生じる量のごとき、所望の治療および／または予防効果を達成するのに十分な量である。

#### 【0124】

個人に投与される化合物の量は、疾患のタイプおよび重篤度ならびに一般的に健康状態、年齢、性別、体重および薬物耐性のごとき個人の特性に依存するであろう。当業者ならば、これらの因子および他の因子に依存して適当な用量を決定できるであろう。典型的には、化合物の有効量は、成人につき1日当り約0.1 mgないし約100 mgの範囲であり得る。好ましくは、用量は、1日当り約1 mgないし約100 mgの範囲である。また、ケモカイン受容体機能のアンタゴニストは、1以上のさらなる治療剤、例えば、テオフィリン、 $\beta$ -アドレナリン作動性気管支拡張剤、コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、免疫抑制剤（例えば、サイクロスポリンA、FK-506、ブレドニゾン、メチルプレドニゾロン）等と組み合わせて投与できる。

#### 【0125】

該化合物は、例えば、カプセル、懸濁剤または錠剤中にて経口的に、または非経口的投与を含めたいずれの適当な経路によっても投与できる。非経口投与は、例えば、筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射または腹腔内注射のごとき全身投与を含む。また、該化合物は、治療されるべき疾患または状態に依存して、経口投

与（例えば、食事）でき、経皮投与でき、局所投与でき、吸入（例えば、気管支内、鼻腔内、経口吸入または点鼻）により、または直腸投与できる。経口投与または非経口投与は、好ましい様式の投与である。

#### 【0126】

該化合物は、HIV感染、炎症疾患または上記の疾患の治療のために医薬組成物の一部として許容できる医薬上のまたは生理学上の担体と組み合わせて個人に投与できる。投与されるべき化合物の処方、選択された投与経路により変わるであろう（例えば、液剤、乳剤、カプセル剤）。適当な担体は、該化合物と相互作用しない不活性成分を含有できる。Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PAに記載されたものごとく、標準的な製剤処方技術を使用できる。非経口投与のための適当な担体は、例えば、滅菌水、生理的塩類溶液、静菌的塩類溶液（約0.9%mg/mlベンジルアルコールを含有する塩類溶液）、リン酸緩衝塩類溶液、ハンクス液、乳酸加リンゲル液等を含む。（ハードゼラチンまたはシクロデキストランのコーティングのとき）組成物をカプセル化する方法は、当該技術分野において知られている（Bakerら、「Controlled Release of Biological Active Agents」、John WileyおよびSons、1986）。

#### 【0127】

本発明の化合物の活性は、受容体結合アッセイおよび走化性アッセイのとき適当なアッセイを用いて評価できる。例えば、実施例セクションにおいて記載のごとく、RANTESおよびMIP-1 $\alpha$ 結合の小分子アンタゴニストは、白血球走化性モデルとして、RANTESおよびMIP-1 $\alpha$ に反応して、RANTESを結合し、走化するTHP-1細胞を利用して確認された。特に、THP-1細胞膜に結合する<sup>125</sup>I-RANTESおよび<sup>125</sup>I-MIP-1 $\alpha$ をモニターする高処理量受容体結合アッセイを用いて、RANTESおよびMIP-1 $\alpha$ の結合をブロックする小分子アンタゴニストを確認した。また、本発明の化合物は、走化性、インテグリン活性化および顆粒メディアエーター放出のときその受容体へのケモカインの結合によってトリガーされた活性化プロセスを阻害す

るその能力により確認できる。また、それらは、RANTESおよびMIP-1 $\alpha$ 媒介のHL-60、T細胞、末梢血単核球細胞、および好酸球の活性化応答をブロックするその能力により確認できる。

#### 【0128】

本明細書に開示された化合物は、図1-5および7に示された反応図式に従って調製できる。該反応図式は、以下により詳細に記載される。

#### 【0129】

図1は、構造式(I)によって表される化合物の調製を示す。L<sup>1</sup>はPPh<sub>3</sub>、Cl、PPh<sub>3</sub>、Br、PPh<sub>3</sub>、Iまたは(EtO)<sub>2</sub>P(O)であり、L<sup>2</sup>はハロゲン、p-トルエンスルホネート、メシレート、アルコキシおよびフェノキシのごとき適当な脱離基であり；Pgはテトラヒドロピラニルのごとき適当な保護基であって；他の記号は前記に同じである。

#### 【0130】

図1の工程1において、ウィティッヒ反応は、5分間ないし72時間、0℃から溶媒についての還流温度までの温度にて、水酸化ナトリウム、n-ブチルリチウムまたはリチウムジイソプロピルアミド(LDA)のごとき塩基の存在下にて、エーテルまたはテトラヒドロフラン(THF)のごとき溶媒中で行われる。図1中の式IIによって表わされた化合物は、出典明示してその全ての教示を本明細書の一部とみなすJP61/152673、米国特許第5089496号、WO89/10369、WO92/20681およびWO93/02081に開示された方法によって調製できる。

#### 【0131】

図1の工程2において、脱保護は、5分間ないし72時間、室温ないし用いる溶媒についての還流温度にて、メタノールのごとき溶媒中で酸を用いて行う。別法として、図1中の式Vによって表わされる化合物は、中間体を単離することなく工程1から直接的に調製できる。工程1に記載された反応の仕上処理の後に得られた反応混合物は、該溶媒に溶解でき、酸と反応できる。

#### 【0132】

図1の工程3において、ヒドロキシ基は、公知の方法によって脱離基に変換で



さる。図1中の式VIによって表わされる化合物は、J・Med・Chem・、1992(35) 2074-2084およびJP 61/152673に開示された方法によって調製できる。

#### 【0133】

図1の工程4において、アルキル化反応は、5分間ないし72時間、室温から用いる溶媒についての還流温度までの温度にて、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムのごとき塩基およびアルカリ金属ヨウ化物のごとき触媒の存在下、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン（THF）またはジメチルホルムアミド（DMF）のごとき溶媒中で行われる。

#### 【0134】

図2は、化合物（VI-b）によって表される化合物の調製を示す。図2の工程1において、グリニヤール反応は、5分間ないし72時間、0℃から用いる溶媒についての還流温度までの温度にて、エーテルまたはテトラヒドロフラン（THF）のごとき溶媒で行うことができる。化合物VIIは、商業的に入手可能である。

#### 【0135】

図2の工程2において、臭素化は、5分間ないし72時間、室温ないし用いる溶媒についての還流温度にて、酢酸、ジクロロメタンまたはジクロロエタンのごとき溶媒中、臭化水素酸、プロモトリメチルシランまたは三臭化ホウ素-硫化メチル錯体のごとき臭素化剤で行うことができる。

#### 【0136】

図3は、構造式（I）で表された化合物の調製を示す。図3において、還元的アミノ化は、5分間ないし72時間、室温ないし用いる溶媒についての還流温度にて、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン（THF）、ジクロロメタンまたはジクロロエタンのごとき溶媒中、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、アセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウムのごとき還元剤で行うことができる。

#### 【0137】

図4は、構造式（I）で表わされる化合物の調製を示し、ここに、Zは構造式

(I I I) によって表され、Z中の環Aおよび/または環Bは、 $R^{4'}$  で置換される。図4において、アルキル化反応は、5分間ないし72時間、室温ないし用いる溶媒についての迴流温度にて、炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムのごとき塩基およびアルカリ金属ヨウ化物のごとき触媒の存在下にて、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロン (THF) またはジメチルホルムアミド (DMF) のごとき溶媒中で行うことができる。

#### 【0138】

図5は、構造式 (I) の例示的な化合物の調製を示す模式図であり、ここに、Zは構造式 (I I I) によって表され、Z中の環Aおよび/または環Bは、 $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-COOR^{2'}$ 、 $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-OC(O)R^{2'}$ 、 $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-C(O)-NR^{2'}R^{2'}$  または  $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-NHC(O)O-R^{2'}$  で置換される。図5において、加水分解反応は、5分間ないし72時間、室温ないし用いる溶媒についての迴流温度にて、アルカリ金属水酸化物水溶液およびメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン (THF) またはジオキサンのごとき溶媒の混合物中で行うことができる。アシル化反応は、5分間ないし72時間、0ないし100℃の温度にて(必要な場合には) ピリジンまたはトリエチルアミンのごとき塩基の存在下、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF) または塩化メチレンのごとき溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) または (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (DEC) を用いて行うことができる。

#### 【0139】

図7は、Zが構造式 (I I I) によって表され、Z中の環Aまたは環Bが  $R^{4'}$  で置換された構造式 (I) によって表わされる化合物の調製を示す。L4は、ハロゲンまたはトリフルオロメチルスルホネートのごとき適当な脱離基である。

図7において、Stille カップリング、Suzuki カップリング、Heck 反応のごときパラジウムカップリング反応または一酸化炭素を用いるカルボキシル化は、5分間ないし72時間、室温ないし溶媒についての迴流温度にて、(必要な場合には) トリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセ

ン、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、テトラエチルアンモニウムクロリドまたは塩化リチウムのごとき添加剤の存在下にて、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、トルエン、ジメチルホルムアミド (DMF) またはジメチルスルホキシド (DMSO) のごとき溶媒中、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム塩化物、および酢酸パラジウムのごときパラジウム触媒を用いて行うことができる。

#### 【0140】

図10Cは、Zが構造式 (III) によって表され、Z中の環Aまたは環Bが  $R^{1'}$  で置換された構造式 (I)、(VII)、(VIII) および (IX) によって表された化合物の調製についての3つの手法を示す。図10Cにおいて、 $R^{1'}$  は、 $-(O)_n$ 、 $-(CH_2)_t$ 、 $-C(O)-NR^{2'1}R^{2'2}$  によって表され、 $n$  は1、 $t$  は0である。

#### 【0141】

図10Cにおいて、フェノールを含む化合物は、約5分間ないし約72時間の期間、0℃ないし還流温度にて、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランのごとき溶媒中で、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムのごとき塩基の存在下にて、塩化カルバモイル (方法A)、イソシアネート (方法B) またはアシルイミダゾール (方法C) のごとき炭酸塩同等物と反応できる。

#### 【0142】

Zが構造式 (III) または (IV) によって表され、ここに、Xが  $-CO-NR^{2'}$  であって、 $R^{2'}$  が  $-(CH_2)_n-COOR^{3'}$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-NR^{3'1}R^{3'2}$  または  $-(CH_2)_n-NHC(O)-O-R^{3'}$  である構造式 (I) によって表された化合物は、図1~5および7に示された反応図式の適当な変法によって調製できる。一つの変法は、Xが  $-CO-NH-$  である図1に示された出発物質を利用する。次いで、該アミドは、前記のアルキル化手法を用いて、 $L^{3'}$  が適当な脱離基である  $L^{3'}-(CH_2)_n-COOR^{3'}$  でアルキル化される。残りの合成は、図1~5および7に記載されている。

#### 【0143】

図12は、式 (VI-c) の化合物の調製を示す。フリーデルクラフツのア

シル化は、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ニトロベンゼンまたは二硫化炭素のごとき溶媒中で、三塩化アルミニウムまたは四塩化チタンのごときルイス酸の存在下にて、酸クロリドを用いて行うことができる。アシル化反応は、ほぼ室温ないし選定された溶媒の還流温度の温度にて行うことができる。

#### 【0144】

図13は、式(VI-e)の化合物の調製を示す。図13の工程1において、クロロスルホン化は、約0℃ないし約60℃の温度にて、約5分間ないし約72時間の期間、ジクロロメタンのごとき溶媒中または溶媒の不存在下にてクロロスルホン酸を用いて行うことができる。図12の工程2において、カップリング反応は、ジクロロメタン、アセトン、エタノール、THFまたはDMFのごとき溶媒中で、トリエチルアミンのごとき塩基の存在下にてアミンを用いて行うことができる。酸反応は、ほぼ室温ないし選定された溶媒の還流温度の温度にて、約5分間ないし約72時間の期間行うことができる。

#### 【0145】

図1～5、7、12および13は、環AおよびBがフェニル環である化合物の調製を示すが、環AおよびBについてヘテロアリアル基を持つ類似化合物は、対応する位置にヘテロアリアル基を持つ出発物質を用いて調製できる。これらの出発物質は、JP61/152673、米国特許第5089496号、WO89/10369、WO92/20681およびWO93/02081に開示された方法によって調製できる。

#### 【0146】

##### 実施例

実施例1 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イルデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

DMF(10ml)中の5-(3-プロモプロピリデン)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン(JP第48-030064号にて記述された)(200mg)の溶液に、4-(4-クロロフェニル)-1-ヒドロキシピペリジン(230mg)、炭酸カリウム(360mg)、およびロ

ウ化カリウム (50 mg) を加えた。この混合液を 70℃ にて 24 時間撹拌した。水および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た (250 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-2.11(5H,m), 2.32-3.10(8H,m), 3.22-3.67(4H,m), 5.87(1H,t), 7.03-7.44(12H,m)。

MS  $m/z$ : 444(M+1)。

[0147]

実施例 2 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-11-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール

表題化合物は、5-(3-プロモプロピリデン)-10,11-ジヒドロ-5-H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテンを 11-(3-プロモプロピリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピンに換える以外は実施例 1 の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.61-2.16(5H,m), 2.37-2.80(8H,m), 5.22(2H,brs), 5.70(0.6x1H,t), 6.03(0.4x1H,t), 6.73-6.90(2H,m), 7.09-7.45(10H,m)。MS  $m/z$ : 446(M+1)

[0148]

実施例 3 — ケモカイン結合に対する膜調製および結合アッセイ

膜を THP-1 細胞 (ATCC # TIB 202) より調製した。細胞を遠心により回収し、PBS (リン酸緩衝食塩水) にて 2 回洗浄し、細胞ペレットを -70℃ ~ -85℃ にて凍結した。凍結したペレットを、5 mM HEPES (N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸) pH 7.5、2 mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸)、各 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  のアプロタニン、ロイペプチンおよびチモスタチン (プロテアーゼインヒビター)、および 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  PMSF (フッ化フェニルメクスルホニル-プロテアーゼインヒビター) からなる氷冷溶解緩衝液中に、 $1 \sim 5 \times 10^7$  細胞/ $\text{ml}$  の濃

度にて融解した。この手順により細胞溶解を行った。懸濁液をよく混合し、すべての凍結細胞ペレットを再懸濁した。核および細胞残骸を400×g、4℃、10分間の遠心にて除去した。上清を新鮮なチューブに移し、膜断片を25,000×g、4℃、30分間の遠心にて回収した。上清を吸引し、ペレットを10mM HEPES pH7.5、300mM スクロース、各1μg/ml アプロチニン、ロイパズチンおよびチモスタチン、および10μg/ml PMSF からの凍結緩衝液（およそ0.1ml/各10<sup>8</sup>細胞）中に再懸濁した。すべての塊をミニホモジナイザーを用いて再溶解し、全タンパク質濃度をタンパク質アッセイキット（バイオラッド（Bio-Rad）、Hercules、CA、カタログ番号500-0002）を用いて測定した。次いで膜溶液を分液し、必要になるまで-70~-85℃にて凍結した。結合アッセイは、上記した膜を使用した。膜タンパク質（2~20μg全膜タンパク質）を、非標識化化合物質（PANTESまたはMIP-1α）または種々の濃度の化合物あり、またはなしで、0.1~0.2nM <sup>125</sup>I-標識化PANTESまたはMIP-1αとともにインキュベートした。結合反応は、10mM HEPES pH7.2、1mM CaCl<sub>2</sub>、5mM MgCl<sub>2</sub>、および0.5%BSA（ウシ血清アルブミン）を含む60~100μlの結合緩衝液中で、室温にて60分間実施した。結合反応は、0.3% ポリエチレニミン中に前もって浸漬したガラスファイバーフィルター（GF/BまたはGF/C、パッカード（Packard））を介した急速濾過によって膜を回収することで終了した。濾液を、0.5M NaClを含む結合緩衝液、およそ600μlですすぎ、乾燥させ、結合した放射活性量をトップカウント（Topcount）ペータープレート計数器中のシンチレーション計数にて測定した。

#### 【0149】

試験化合物の活性は、IC<sub>50</sub>。値またはリガンドとして<sup>125</sup>I-PANTESまたは<sup>125</sup>I-MIP-1α、およびTHP-1細胞膜を使用したレセプター結合アッセイにおける特異的結合の50%阻害に必要なインヒビター濃度として以下の表で報告している。特異的結合は、総結合-非特異的結合として定義し、非特異的結合は、過剰の非標識PANTESまたは<sup>125</sup>I-MIP-1αの存在下で

まだ検出できる c p m 値である。

【0150】

【表1】

表 生物学的データ	
実施例	IC <sub>50</sub> (μM)
1	<1
2	<1
8	<1
12	<1
17	<10
18	<1
19	<1
21	<1
22	<1
23	<1
24	<10
25	<1
26	<1
27	<1
28	<1
29	<1
30	<1
31	<1
32	<1
33	<1
34	<1
35	<1
36	<1
38	<1
39	<10
40	<1
41	<1
42	<1
43	<10
44	<1
45	<1
46	<1
47	<1
48	<1
49	<1

【0151】

【表2】

## 生物学的データ (続き)

実施例	IC <sub>50</sub> (μM)
51	<1
52	<1
53	<1
54	<1
55	<1
56	<1
57	<10
59	<1
60	<1
61	<10
62	<10
63	<10
64	<1
65	<1
66	<1000
67	<1
68	<10
69	<1
71	<1
72	<10
73	<10
74	<1000
75	<10
76	<10
77	<1
78	<1
79	<1
83	<1000
85	<1
86	>10
89	>10
90	<1
91	<1
111	<1
114	<1
117	<1
118	<1
120	<1
122	<1
123	<1

【0152】

【表3】



## 生物学的データ (続き)

実施例	IC <sub>50</sub> (μM)
128	<1
130	<1
131	<1
132	<1
133	<1
134	<1
135	<1
138	<1
139	<1
140	>10
141	<1
142	<10
143	<1
144	<1
145	<10
146	>10
147	<10
148	<10
149	<1000
150	<10
151	<1
152	<1
153	<1
154	<1
155	<1
158	<1
159	<1
160	<1
161	<10
162	<1
163	<1
166	<10
167	>1
168	1
172	<1
173	<1
174	<1
175	<1
176	<1
178	<1

【0153】

【表4】

## 生物学的データ (続き)

実施例	IC <sub>50</sub> (μM)
180	<1
181	<1
182	<1
183	<1
184	<10
185	<1000
186	<1
187	<1
188	>10
190	>10
191	>10
192	>10
193	<1
194	<1
195	<10
197	<1
198	<1
199	<1
200	<1
201	<1
203	<1
204	<1
205	<1
211	<1
212	<1
215	<1
216	<1
218	<1
242	<1
248	<10
249	<1
262	<1
263	<1
264	<1
265	<1
266	<1
267	<1
268	<1
269	<1
270	<1

{0154}

【表5】

## 生物学的データ (続き)

実施例	IC <sub>50</sub> (nM)
271	<1
272	<1
273	<1
277	<1
278	<1
279	<1
280	<1
281	<1
282	<1
283	<1
284	<1
285	<1
286	<1
287	<1
288	<1
289	<1
290	<1
291	<1
292	<1
306	<1
422	<1
423	<1
424	<1
425	<1
426	<1
427	<1
428	<1
429	<1
430	<1
431	<1
432	<1

## 【0155】

実施例8 ー 4ー(4-クロロフェニル)ー1ー[3ー(6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] チエピンー11-イリデン) プロピル] ビペリジンー4-オール

## 工程1

11ー(3-プロモプロピリデン)ー6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] チエピンは、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシピリド [2, 3-c] [1] ベンゾオキセピンー5-オンを6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] チエピンー11-オンに換える以外は実施例45、工程1および2の手順に従って調製した

o

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.50-2.64(2H,m), 3.36-3.47(3H,m), 4.99(1H,d), 5.94(1H,t), 6.98-7.31(8H,m).

【0156】

## 工程2

表題化合物は、5-(3-ブロモプロピリデン)-10,11-ジヒドロ-5-H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテンを工程1の生成物に換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.80(3H,m), 1.95-2.70(10H,m), 3.35(1H,d), 4.98(1H,d), 5.96(1H,t), 7.09-7.43(12H,m).

MS m/z: 462(M+1)

【0157】

実施例12 - 1-[3-(5-ベンジル-6,11-ジヒドロ-6-オキソ-5-H-ジベンゾ[b,e]アゼピン-11-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)-ピペリジン-4-オール

DMF (5ml) 中の4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-6-オキソ-5-H-ジベンゾ[b,e]アゼピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール塩酸塩(実施例39) (300mg) の溶液に、水素化ナトリウム(油中60%、200mg)、臭化ベンジル(0.15ml)を加え、この混合液を1時間室温にて攪拌した。水および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物(180mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.67(2H,m), 1.99-2.20(3H,m), 2.33-2.65(8H,m), 5.10(1H,d), 5.75(1H,d), 5.94(1H,t), 7.11-7.42(16H,m), 7.91(1H,dd).

MS m/z: 549(M+1)

【0158】

実施例17 - 1-[3-(5-カルボキシメチル-6,11-ジヒドロ-6

ーオキシソ-5H-ジベンゾ [b, e] アゼピン-11-イリデン] プロピル] -  
4-(4-クロロフェニル)-ピペリジン-4-オール

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6, 11-ジヒドロ-5-エトキシカルボニルメチル-6-オキシソ-5H-ジベンゾ [b, e] アゼピン-11-イリデン] プロピル] ピペリジン-4-オール (実施例 18) (1.0 g) を、ジエチルエーテル中の 1M 塩化水素中に溶解し、室温にて 2.4 時間撹拌した。水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、水層を分離し、希塩酸にて中和した。沈殿物を濾過し、表題化合物 (250 mg) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.44-1.61(2H,m), 2.07-2.17(1H,m), 2.35-3.01(9H,m), 4.28(1H,d), 4.59(1H,d), 5.83(1H,t), 7.18-7.71(12H,m).

MS m/z: 517(M+1)

【0159】

実施例 18 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6, 11-ジヒドロ-5-エトキシカルボニルメチル-6-オキシソ-5H-ジベンゾ [b, e] アゼピン-11-イリデン] プロピル] ピペリジン-4-オール

表題化合物は、5-(3-プロモプロピリデン)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテンを 11-(3-プロモプロピリデン)-5-エトキシカルボニルメチル-6-オキシソ-5H-ジベンゾ [b, e] アゼピンに換える以外は実施例 1 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30(3H,t), 1.64-1.69(2H,m), 1.97-2.10(3H,m), 2.38-2.71(8H,m), 4.27(2H,q), 4.32(1H,d), 4.84(1H,d), 5.88(1H,t), 7.16-7.45(11H,m), 7.88(1H,dd).

MS m/z: 545(M+1)

【0160】

実施例 19 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6, 11-ジヒドロ-5-メチル-6-オキシソ-5H-ジベンゾ [b, e] アゼピン-11-イリデン] プロピル] ピペリジン-4-オール

表題化合物は、5-(3-プロモプロピリジン)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテンを 11-(3-プロモプロピリデン)-

5-メチル-6-オキソ-5 H-ジベンゾ [b, e] アゼピンに換える以外は実施例1の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.58-2.06(5H,m), 2.39-2.75(8H,m), 3.53(3H,s), 5.84(1H,t), 7.10-7.44(11H,m), 7.85-7.89(1H,m).

MS m/z: 473(M+1).

#### [0161]

実施例21 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5 H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテン-5-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール

表題化合物は、5-(3-プロモプロピリデン)-10, 11-ジヒドロ-5 H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテンを5-(3-プロモプロピリデン)-5 H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテンに換える以外は実施例1の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.58-1.63(2H,m), 2.00-2.05(2H,m), 2.26-2.46(6H,m), 2.62-2.66 (2H,m), 5.55(1H,t), 6.85(2H,s), 7.24-7.40(12H,m).

MS m/z: 442 (M+1).

#### [0162]

実施例22 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6, 11-ジヒドロ-2-メトキシカルボニルジベンゾ [b, e] オキセピン-11-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール

表題化合物は、5-(3-プロモプロピリデン)-10, 11-ジヒドロ-5 H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテンを11-(3-プロモプロピリデン)-6, 11-ジヒドロ-2-メトキシカルボニルジベンゾ [b, e] オキセピンに換える以外は実施例1の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.65-1.70(2H,m), 2.01-2.13(3H,m), 2.41-2.80(7H,m), 3.85(3H, s), 5.40(2H,brs), 5.73(0.6x1H,t), 6.09(0.4x1H,t), 6.76(0.6x1H,d), 6.82(0.4x1H,d), 7.21-7.43(8H,m), 7.73(1H,dd), 7.87(0.6x1H,d), 7.97(0.4x1H,d).

MS m/z: 504 (M+1).

#### [0163]

実施例 23 — 1- [3- (2-ブトキシカルボニル-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキサピン-11-イリデン) プロピル] -4- (4-クロロフェニル) ピペリジン-4-オール

表題化合物は、5- (3-ブロモプロピリデン) -10, 11-ジヒドロ-5-ヒンジベンゾ [a, d] シクロヘプテンを11- (3-ブロモプロピリデン) -2-ブトキシ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキサピンに換える以外は実施例 1 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96(3H,t), 1.53(2H,q), 1.70-1.77(3H,m), 2.02-2.14(3H,m), 2.39-2.78(5H,m), 4.27(2H,t), 5.27(2H,brs), 5.75(0.8x1H,t), 6.10(0.2x1H,t), 6.78(1H,d), 7.27-7.43(8H,m), 7.76(1H,dd), 7.89(0.8x1H,d), 7.98(0.2x1H,d).

MS m/z: 546 (M+1).

【0164】

実施例 24 — 1- [3- (2-カルボキシル-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキサピン-11-イリデン) プロピル] -4- (4-クロロフェニル) ピペリジン-4-オール

エタノール (3 ml) 中の4- (4-クロロフェニル) -1- [3- (6, 11-ジヒドロ-2-メトキシカルボニルジベンゾ [b, e] オキサピン-11-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール (実施例 22) (100 mg) の溶液に、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml) を加え、この混合液を12時間還流まで熱した。溶媒を減圧下で蒸留除去した。水および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、水層を分離し、希塩酸にて中和した。沈殿物を濾過し、表題化合物 (80 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>d) δ: 1.73-1.79(2H,m), 2.14-2.19(2H,m), 2.80-2.93(3H,m), 3.02-3.11 (3H,m), 3.24-3.29(2H,m), 5.25(2H,brs), 5.61(0.7x1H,t), 6.05(0.3x1H,t), 6.72(1H,d), 7.22-7.40(8H,m), 7.52-7.65(1H,m), 7.75(0.7x1H,d), 7.80(0.3x1H,d).

MS m/z: 490 (M+1).

【0165】

実施例25 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-2-ジメチルアミノカルボニルジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、5-(3-ブロモプロピリデン)-10,11-ジヒドロ-5-H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテンを11-(3-ブロモプロピリデン)-2-ジメチルアミノカルボニル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピンに換える以外は実施例1の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.67(2H,m), 2.00-2.12(2H,m), 2.37-2.47(8H,m), 2.89(6H, s), 5.25(2H,brs), 5.68(0.7x1H,t), 6.03 (0.3x1H,t), 6.71(0.3x1H,d), 6.78(0.7x1H,d), 7.13-7.40 (10H,m).

MS m/z: 517 (M+1).

[0166]

実施例26 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

THF (8ml)中の4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロメトキシカルボニルジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール (110mg)の溶液に、水素化リチウムアルミニウム (1.0M, 0.42ml)を0℃にて滴下して加え、この混合液を室温にて1時間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液 (1M)を反応混合液に加え、30分間攪拌し、次いで酢酸エチルおよび食塩水をこの混合液に加えた。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、ジクロロメタン-メタノール (10:1)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (90mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.61-1.66(2H,m), 1.98-2.03(2H,m), 2.39-2.48(3H,m), 2.57-2.79 (6H,m), 4.52(2H,s), 5.20(2H,brs), 5.66(0.8x1H,t), 6.01(0.2x1H,t), 6.67(0.2x1H,d), 6.79(0.8x1H,d), 7.06(1H,dd), 7.15-7.37(9H,m).

MS m/z: 476 (M+1).



## 【0167】

実施例 27 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチルジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

THF (6 ml) 中の 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-2-メトキシカルボニルジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール (60 mg) の溶液に、塩化メチルマグネシウム (3.0 M, 0.16 ml) を 0℃ にて滴下して加え、この混合液を室温にて 2 時間攪拌し、この反応混合液を飽和アンモニウム水溶液にてクエンチし、次いで酢酸エチルおよび水をこの混合液に加えた。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、酢酸エチル-メタノール (95:5) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (20 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.54(0.7x6H,s), 1.62(0.3x6H,s), 1.63-1.70(2H,m), 2.03-2.10(3H,m), 2.38-2.49 (3H,m), 2.62-2.82(4H,m), 5.17(2H,brs), 5.68(0.7x1H,t), 6.05(0.3x1H,t), 6.75(0.3x1H,d), 6.83(0.7x1H,d), 7.18-7.43(10H,m).

MS m/z: 504 (M+1).

## 【0168】

実施例 28 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(2-シアノ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、5-(3-プロモプロピリデン)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテンを 11-(3-プロモプロピリデン)-2-シアノ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピンに換える以外は実施例 1 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.67-1.72(2H,m), 2.02-2.13(2H,m), 2.37-2.77 (8H,m), 5.35 (2H,brs), 5.75(0.7x1H,t), 6.07(0.3x1H,t), 6.78(0.3x1H,d), 6.82(0.7x1H,d), 7.25-7.51(10H,m).

MS m/z: 471 (M+1).

## 【0169】

実施例29 — 1-[3-(2-アミノメチル-6, 11-ジヒドロジベンゾ  
[b, e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニ  
ル)ピペリジン-4-オール

EtOH (20ml) 中の4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(2-シア  
ノ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-11-イリデン) プ  
ロピル] ピペリジン-4-オール (380mg) の溶液に、ラネ-ニッケル (水  
中50%スラリー、60mg) を加え、この混合液を15psiにて2時間水素  
化した。この混合液をセライトを通して濾過し、減圧下で蒸留除去した。残渣を  
ジクロロメタン-メタノール-アンモニウム水溶液 (95:5:1) で溶出する  
シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (130mg) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.76-1.94(3H,m), 2.18-2.34(2H,m), 2.85-3.10(6H,m), 3.8  
8(2H,s), 5.30(2H,brs), 5.59(1H,t), 6.78(1H,d), 7.13-7.40(10H,m)。

MS m/z: 475 (M+1)。

## 【0170】

実施例30 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6, 11-ジヒド  
ロ-2-ニトロジベンゾ [b, e] オキセピン-11-イリデン)プロピル]ピ  
ペリジン-4-オール

表題化合物は、5-(3-ブロモプロピリデン)-10, 11-ジヒドロ-5  
H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテンを11-(3-ブロモプロピリデン)-  
6, 11-ジヒドロ-2-ニトロジベンゾ [b, e] オキセピンに換える以外は  
実施例1の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.67(2H,m), 1.80-2.12(3H,m), 2.28-2.78(8H,m), 5.0  
5(0.3x2H,brs), 5.40(0.7x2H,brs), 5.90(0.7x1H,t), 6.17(0.3x1H,t), 6.82(0.  
3x1H,d), 6.92(0.7x1H), 7.28-7.41(8H,m), 7.82(1H,dd), 8.15(0.7x1H,d), 8.2  
2(0.3x1H,d)。

MS m/z: 491 (M+1)。

## 【0171】

実施例31 — 1-[3-(2-アミノ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b,

e] オキセピン-11-イリデン) プロピル]-4-(4-クロロフェニル) ビベリジン-4-オール

EtOH (15 ml) 中の4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6, 11-ジヒドロ-2-ニトロジベンゾ [b, e] オキセピン-11-イリデン) プロピル] ビベリジン-4-オール (120 mg) の溶液に、塩化スズ (II) (190 mg) を加え、この混合液を1時間還流まで熱した。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣に酢酸エチルおよびナトリウム水溶液を加えて中和した。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣をジクロロメタン-メタノール (95:5) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表塩化合物 (70 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.54-1.60(2H,m), 1.85-2.00(2H,m), 2.30-2.80(8H,m), 3.88(2H,s), 5.07(2H,brs), 5.66(1H,t), 6.41-6.46(2H,m), 6.59(1H,d), 7.24-7.49(8H,m).

MS m/z: 461 (M+1).

[0172]

実施例32 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6, 11-ジヒドロ-2-ヒドロキシジベンゾ [b, e] オキセピン-11-イリデン) プロピル] ビベリジン-4-オール

工程1

11-(3-プロモプロピリデン)-6, 11-ジヒドロ-2-ヒドロキシジベンゾ [b, e] オキセピンは、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシビリド [2, 3-c] [1] ベンゾオキセピン-5-オンを6, 11-ジヒドロ-2-ヒドロキシジベンゾ [b, e] オキセピン-11-オンに換える以外は実施例45、工程1および2の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.69(2H,q), 3.39 (2H,t), 5.20(2H,brs), 5.92(1H,t), 6.50-6.81(4H,m), 7.17-7.37(4H,m).

[0173]

工程2

表塩化合物は、5-(3-プロモプロピレン)-10,11-ジヒドロ-5-H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテンを工程1の生成物に換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調整した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-1.75(3H,m), 1.95-2.10(2H,m), 2.35-2.80(8H,m), 5.10(2H,brs), 5.93(1H,t), 6.56(2H,brs), 6.71(1H,brs), 7.11-7.35(8H,m).

MS  $m/z$ : 462(M+1)

[0174]

実施例33 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-2-メトキシジベンゾ [b, e] オキセピン-11-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール

工程1

11-(3-プロモプロピレン)-6,11-ジヒドロ-2-メトキシジベンゾ [b, e] オキセピンは、5,11-ジヒドロ-7-メトキシビリド [2,3-c] [1] ベンゾオキセピン-5-オンを、11-ジヒドロ-2-メトキシジベンゾ [b, e] オキセピン-11-オンに換える以外は実施例45、工程1および2の手順に従って調整した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.74(2H,q), 3.43 (2H,t), 3.77(3H,s), 5.10(2H,brs), 6.02(1H,t), 6.70-6.83(3H,m), 7.21-7.38(4H,m).

[0175]

工程2

表塩化合物は、5-(3-プロモプロピレン)-10,11-ジヒドロ-5-H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテンを工程1の生成物に換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調整した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.59-1.65(2H,m), 1.95-2.66(1H,m), 3.75(3H,s), 5.10(2H,brs), 6.03(1H,t), 6.69(2H,brs), 6.82(1H,brs), 7.20-7.40(8H,m).

MS  $m/z$ : 476(M+1)

[0176]

実施例34 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-2-メトキシジベンゾ [b, e] オキセピン-11-イリデン) プロピル]

ビベリジン-4-オール

DMF (5 ml) 中の4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-2-ヒドロキシベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]ビベリジン-4-オール(実施例32) (200 mg)の溶液に、水素化ナトリウム(油中60%, 25 mg)、ヨウ化エチル(0.052 ml)を加え、混合液を室温にて1時間攪拌した。水および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物(170 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37(3H,t), 1.60-1.65(2H,m), 1.95-2.08(3H,m), 2.28-7.5(8H,m), 3.96(2H,q), 5.15(2H,brs), 6.02(1H,t), 6.68(2H,brs), 6.82(1H,brs), 7.19-7.42(8H,m).

MS m/z: 490(4+1)

{0177}

実施例35 - 1-[3-(3-ブロモ-6,11-ジヒドロシベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ビベリジン-4-オール

工程1

3-ブロモ-11-(3-ブロモプロピリデン)-6,11-ジヒドロシベンゾ[b,e]オキセピンは、5,11-ジヒドロ-7-メトキシビリド[2,3-c][1]ベンゾオキセピン-5-オンを3-ブロモ-6,11-ジヒドロシベンゾ[b,e]オキセピン-11-オンに換える以外は実施例45、工程1および2の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.74(2H,q), 3.43 (2H,t), 3.77(3H,s), 5.10(2H,brs), 6.02(1H,t), 6.70-6.83(3H,m), 7.21-7.38(4H,m).

{0178}

工程2

表題化合物は、5-(3-ブロモプロピリデン)-10,11-ジヒドロ-5

H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテンを工程1の生成物に換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.63-1.70(3H,m), 1.96-2.10(2H,m), 2.32-2.69(8H,m), 5.20(2H,brs), 6.00(1H,t), 6.92-7.00(2H,m), 7.11-7.14(1H,m), 7.24-7.42(8H,m).

MS  $m/z$ : 524, 526(M+1)

#### 【0179】

実施例36 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-11-イリデン) プロピル]-4-メトキシピペリジン

DMF (5 ml) 中の4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-2-メトキシベンゾ [b, e] オキセピン-11-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール (実施例2) (400 mg) の溶液に、水素化ナトリウム (油中60%, 50 mg)、ヨウ化メチル (0.07 ml) を加え、この混合液を室温にて1時間撹拌した。水および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:1) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (100 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.04(4H,m), 2.34-2.62(8H,m), 2.93(3H,s), 5.25(2H,brs), 6.04(1H,t), 6.75-6.91(3H,m), 7.09-7.37(9H,m).

MS  $m/z$ : 460(M+1)

#### 【0180】

実施例37 — 4-アセトキシ-4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-11-イリデン) プロピル] ピペリジン

ジクロロメタン (5 ml) 中の4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-2-メトキシベンゾ [b, e] オキセピン-11-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール (実施例2) (200 mg) の溶液に、

塩化アセチル (0.06 ml)、トリエチルアミン (0.19 ml) を加え、この混合液を室温にて1時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:4) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (190 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.98-2.85(12H,m), 2.02(3H,s), 2.93(3H,s), 5.23(2H,brs), 6.01(1H,t), 6.73-6.90(3H,m), 7.11-7.40(9H,m).

MS m/z: 488(M+1)

#### [0181]

実施例 38 — 1- [3- (8-プロモ-4, 10-ジヒドロチエノ [3, 2-c] [1] ベンゾオキセピン-10-イリデン) プロピル] ピペリジン-4- (4-クロロフェニル) -4-オール

#### 工程 1

8-プロモ-10- (3-プロモプロピリデン) -4, 10-ジヒドロチエノ [3, 2-c] [1] ベンゾオキセピンは、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシピリド [2, 3-c] [1] ベンゾオキセピン-5-オンを4, 10-ジヒドロチエノ [3, 2-c] [1] ベンゾオキセピン-10-オンに換える以外は実施例 45、工程 1 および 2 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.84(2H,q), 3.45(2H,t), 5.10(2H,s), 6.11(1H,t), 6.65(1H,d), 7.03-7.08(2H,m), 7.38-7.43(2H,m).

#### [0182]

#### 工程 2

表題化合物は、5- (3-プロモプロピリデン) -10, 11-ジヒドロ-5 H-ジベンゾ [a, d] シクロヘプテンを工程 1 の生成物に換える以外は実施例 45、工程 3 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-1.75(3H,m), 2.03-2.16(2H,m), 2.40-2.86(8H,m), 5.09(0.7x2H,s), 5.14(0.3x2H,s), 5.90(0.3x1H,t), 6.10(0.7x1H,t), 6.64(0.7x1H,d), 6.75(0.3x1H,d), 6.90(0.3x1H,d), 7.03-7.09(2H,m), 7.21-7.45(6H,m).

MS m/z: 532(M+1)

【0183】

実施例39 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6, 11-ジヒドロ-5-オキソ-5H-ジベンゾ[b, e]アゼピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

工程1

11-(3-ブromopロピリデン)-6, 11-ジヒドロ-5-オキソ-5H-ジベンゾ[b, e]アゼピンは、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシピリド[2, 3-e][1]ベンゾオキセピン-5-オンを6, 11-ジヒドロ-6-5H-ジベンゾ[b, e]アゼピン-6, 11-ジオンに換える以外は実施例45、工程1および2の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.70-2.92(2H,m), 3.45 (2H,t), 5.92(1H,t), 7.08-7.58(7H,m), 8.05(1H,dd), 9.00(1H,brs).

【0184】

工程2

表題化合物は、5-(3-ブromopロピリデン)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテンを工程1の生成物に換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.61-1.66(2H,m), 1.97-2.20(3H,m), 2.35-2.68(8H,m), 5.80(1H,t), 7.03-7.53(11H,m), 8.02(1H,dd), 9.27(1H,brs).

MS m/z: 459(M+1)

【0185】

実施例40 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6, 11-ジヒドロ-5-エチル-6-オキソ-5H-ジベンゾ[b, e]アゼピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、臭化ベンジルをヨウ化エチルに換える以外は実施例12の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.19-1.28(3H,m), 1.63-1.69(2H,m), 1.99-2.16(3H,m), 2.37-2.70(8H,m), 3.77-3.85(1H,m), 4.40-4.48(1H,m), 5.85(1H,t), 7.12-7.45(11



H,m), 7.85(1H,dd).

MS m/z: 487(M+1)

【0186】

実施例41 — 1-[3-(5-n-ブチル-6,11-ジヒドロ-6-オキソ-5H-ジベンゾ[b,e]アゼピン-11-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)-ピペリジン-4-オール

表題化合物は、臭化ベンジルをヨウ化n-ブチルに換える以外は実施例12の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90-0.98(3H,m), 1.25-2.20(9H,m), 2.40-2.87(8H,m), 3.62-3.72(1H,m), 4.52-4.64(1H,m), 5.85(1H,t), 7.16-7.45(11H,m), 7.88(1H,dd)

MS m/z: 515(M+1)

【0187】

実施例42 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-オキソ-5H-ジベンゾ[b,e]アゼピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

DMF (8ml) 中の塩酸4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-6-オキソ-5H-ジベンゾ[b,e]アゼピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール (実施例39) (500mg) の溶液に、水素化ナトリウム (油中60%, 200mg)、2-(3-プロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (0.5ml) を加え、この混合液を6時間室温にて攪拌した。水および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣をジエチルエーテル中の1M塩化水素中に溶解し、室温にて1時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化水素水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (250mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.25-2.87(15H,m), 3.51-3.56(2H,m), 3.76-3.82(1H,m), 4.81-4.87(1H,m), 5.86(1H,t), 7.16-7.45(11H,m), 7.82(1H,dd).

MS m/z: 517(M+1)

{0188}

実施例43 — 1-[3-(5-tert-ブトキシカルボニルメチル-6,11-ジヒドロ-6-オキソ-5H-ジベンゾ[b,e]アゼピン-11-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)-ピペリジン-4-オール

表塩化合物は、臭化ベンジルをヨウ化酢酸tert-ブチルに換える以外は実施例12の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.50(9H,s), 1.65-1.70(2H,m), 1.95-2.10(3H,m), 2.42-2.75(8H,m), 4.24(1H,d), 4.75(1H,d), 5.88(1H,t), 7.16-7.46(11H,m), 7.90(1H,d).

MS m/z: 573(M+1)

{0189}

実施例44 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-ヒドロキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

工程1

ジクロロエタン(100ml)中の実施例45、工程1の生成物(4.3g)の溶液に、ホウ素トリ臭化物-硫化メチル錯体(19.3g)を加え、この混合液を3時間還流まで熱した。水および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、希釈NaOH溶液にて中和した。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、5-(3-ブロモプロピリデン)-5,11-ジヒドロ-7-ヒドロキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン(3.2g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 2.72(2H,q), 3.45(2H,t), 5.28(2H,brs), 6.03(1H,t), 6.66-6.80(3H,m), 7.26(1H,dd), 7.58(1H,dd), 8.51(1H,dd).

{0190}

## 工程 2

表題化合物は、5-(3-プロモプロピレン)-5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾキセピノ[2, 3-b]ピリミジンを経工程1の生成物に換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.46-1.51(2H,m), 1.74-1.85(2H,m), 2.29-2.51(8H,m), 5.15(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.61-6.70(3H,m), 7.33-7.48(5H,m), 7.73(1H,dd), 8.47(1H,dd), 9.06(1H,s).

MS m/z: 463(M+1)

【0191】

実施例45 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

## 工程 1

THF (50 ml) 中の5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-オン (5.0 g) 溶液に、0℃にて1.1 M 臭化シクロプロピルマグネシウム THF 溶液 (25 ml) を加えた。この反応混合液を室温まで暖め、30分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を濾過し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) にて洗浄し、5-シクロプロピル-5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-オール (5.0 g) を得た。

【0192】

## 工程 2

酢酸 (30 ml) 中の工程1の生成物 (4.3 g) の溶液に、10℃にて48% HBr 水溶液 (25 ml) を加えた。反応混合液を室温まで暖め、12時間攪拌した。水および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、希釈 NaOH 溶液にて中和した。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、酢酸エチル-ヘ

キサン (1 : 4) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、5- (3-プロモプロピリデン)-5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン (5.6 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 2.74(2H,q), 3.46(2H,t), 3.78(3H,s), 5.25(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.72-6.82(3H,m), 7.21-7.42(5H,m), 7.56(1H,dd), 8.45(1H,dd)。

### 【0193】

#### 工程3

DMF (15 ml) 中の工程2の生成物 (1.1 g) の溶液に、4- (4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシペリジン (0.81 g) および炭酸カリウム (0.53 g) を加え、混合液を室温にて3時間攪拌した。水および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、塩化メチレン-メタノール (10 : 1) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を多量のレジオ異性体(regioisomer) (0.86 g) および少量のレジオ異性体 (0.05 g) として得た。

#### 多量異性体

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.64-1.69(2H,m), 1.91-2.08(3H,m), 2.34-2.69(8H,m), 3.77(3H,s), 5.25(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.72-6.82(3H,m), 7.21-7.42(5H,m), 7.56(1H,dd), 8.45(1H,dd)。

MS m/z: 477(M+1)

#### 少量異性体

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.65-1.79(3H,m), 2.01-2.13(2H,m), 2.35-2.76(8H,m), 3.76(3H,s), 5.22(2H,brs), 5.95(1H,t), 6.72-6.80(2H,m), 7.06(1H,d), 7.16(1H,dd), 7.28(2H,d), 7.42(2H,d), 7.66(1H,dd), 8.39(1H,dd)。

MS m/z: 477(M+1)

### 【0194】

実施例45 — 4- (4-クロロフェニル)-1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ペリジン-4-オール

表塩化合物は、4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-2-ヒドロキシジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オールは、4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-ヒドロキシ[1]ベンゾキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール(実施例44)に換える以外は実施例34の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38(3H,t), 1.67-1.72(3H,m), 2.05-2.16(2H,m), 2.40-2.80(8H,m), 3.99(2H,q), 5.26(2H,brs), 6.05(1H,t), 6.71-6.82(3H,m), 7.23-7.43(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.47(1H,dd).

MS  $m/z$ : 491(M+1)

[0195]

実施例47 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-イソプロピル[1]ベンゾキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表塩化合物は、ヨウ化エチルを臭化イソプロピルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30(6H,d), 1.60-1.70(3H,m), 1.99-2.09(2H,m), 2.33-2.69(8H,m), 4.37-4.48(1H,m), 5.26(2H,brs), 6.06(1H,t), 6.73-6.82(3H,m), 7.21-7.43(5H,m), 7.55(1H,dd), 8.47(1H,dd).

MS  $m/z$ : 505(M+1)

[0196]

実施例48 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-エトキシカルボニルメチルオキシ[1]ベンゾキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表塩化合物は、ヨウ化エチルをプロモ酢酸エチルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28(3H,t), 1.63-1.68(2H,m), 1.97-2.02(3H,m), 2.33-2.68(8H,m), 4.24(2H,q), 4.55(2H,s), 5.26(2H,brs), 6.06(1H,t), 6.73-6.88(3H,m), 7.21-7.42(5H,m), 7.55(1H,dd), 8.44(1H,dd).

MS m/z: 549(M+1)

【0197】

実施例49 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-シアノメチルオキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルをプロモアセトニトリルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.67(2H,m), 1.94-2.06(2H,m), 2.21(1H,brs), 2.34-2.66(8H,m), 4.70(2H,s), 5.26(2H,brs), 6.10(1H,t), 6.80(2H,brs), 6.92(1H,brs), 7.22-7.41(5H,m), 7.56(1H,dd), 8.44(1H,dd).

MS m/z: 502(M+1)

【0198】

実施例50 — 1-[3-(7-(2-アセトキシエチル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルを酢酸2-プロポエチルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.72(3H,m), 1.97-2.09(5H,m), 2.37-2.70(8H,m), 4.11-4.14(2H,m), 4.37-4.41(2H,m), 5.25(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.75-6.84(3H,m), 7.23-7.43(5H,m), 7.56(1H,dd), 8.47(1H,dd).

MS m/z: 549(M+1)

【0199】

実施例51 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-ヒドロキシエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

エタノール(5ml)中の1-[3-(7-(2-アセトキシエチル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール(実施例50)(140mg)の溶液に、15%水酸化ナトリウム水溶液(2ml)

を加え、混合液を1時間、還流まで熱した。水および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、塩化メチレン-メタノール(10:1)で溶出してシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物(120mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.64-1.69(2H,m), 1.98-2.10(3H,m), 2.36-2.79(8H,m), 3.89-3.94(2H,m), 3.99-4.04(2H,m), 5.24(2H,brs), 6.04(1H,t), 6.71-6.84(3H,m), 7.23-7.41(5H,m), 7.54(1H,dd), 8.43(1H,dd).

MS m/z: 507(M+1)

[0200]

実施例52 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-メルホリノエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピベリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルを4-(2-クロロエチル)メルホリン塩酸塩に換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.67(2H,m), 1.95-2.08(2H,m), 2.20-2.67(13H,m), 2.74(2H,t), 3.67-3.71(4H,m), 4.04(2H,t), 5.23(2H,brs), 6.05(1H,t), 6.73-6.82(3H,m), 7.20-7.41(5H,m), 7.53(1H,dd), 8.42(1H,dd).

MS m/z: 576(M+1)

[0201]

実施例53 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピベリジン-4-オール

工程1

5-(3-プロモプロピリデン)-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジンは、5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-オンを5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-オンに換える以外は実施例45、工程1および2の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.71(2H,q), 3.46(2H,t), 5.33(2H,brs), 6.04(1H,t), 7.01-7.17(3H,m), 7.29(1H,dd), 7.56(1H,dd), 8.53(1H,dd).

【0202】

#### 工程2

表題化合物は、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-オンを工程1の生成物に換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66-1.71(2H,m), 2.00-2.20(3H,m), 2.36-2.69(8H,m), 5.34(2H,brs), 6.10(1H,t), 6.83-6.96(3H,m), 7.17-7.44(6H,m), 7.60(1H,dd), 8.46(1H,dd). MS  $m/z$ : 447(M+1)

【0203】

実施例54 - 1-[3-(8-プロモ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル]-4-(4-クロロフェニル) ピペリジン-4-オール

#### 工程1

8-プロモ-5-(3-プロモプロピリデン)-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジンは、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-オンを8-プロモ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-オンに換える以外は実施例45、工程1および2の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.75(2H,q), 3.50(2H,t), 5.38(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.85-6.98(2H,m), 7.18-7.35(3H,m), 7.59(1H,dd), 8.54(1H,dd).

【0204】

#### 工程2

表題化合物を5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-オンを工程1の生成物に換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.64-1.69(2H,m), 1.90-2.07(3H,m), 2.30-2.67(8H,m), 5.30(2H,brs), 6.08(1H,t), 7.00-7.07(2H,m), 7.13(1H,d), 7.25-7.42(5H,m), 7.5



6(1H,dd), 8.47(1H,dd).

MS m/z: 525, 527(M+1)

### 【0205】

実施例55 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(10,11-ジヒドロ-10-オキソ-5H-ピリド[2,3-c][2]ベンゾアゼピン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

#### 工程1

5-(3-プロモプロピリデン)-10,11-ジヒドロ-10-オキソ-5H-ピリド[2,3-c][2]ベンゾアゼピンは、5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピン[2,3-b]ピリジン-5-オンを10,11-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-c][2]ベンゾアゼピン-5,10-ジオンに換える以外は実施例45、工程1および2の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.75-2.90(2H,m), 3.45 (2H,t), 5.92(1H,t), 7.04-7.70(5H,m), 8.10(1H,dd), 8.48(1H,dd), 10.00(1H,brs).

### 【0206】

#### 工程2

表塩化合物は、5-(3-プロモプロピリデン)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテンを工程1の生成物に換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.64-1.69(3H,m), 2.00-2.12(2H,m), 2.35-2.70(8H,m), 5.82(1H,t), 7.08(1H,dd), 7.23-7.62(8H,m), 8.04(1H,dd), 8.32(1H,dd), 8.76(1H,brs).

MS m/z: 460(M+1)

### 【0207】

実施例56 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(10,11-ジヒドロ-11-メチル-10-オキソ-5H-ピリド[2,3-c][2]ベンゾアゼピン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表塩化合物は、4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-2-メトキシジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]

ビペリジン-4-オールを5- (3-プロモプロピレン) -10, 11-ジヒドロ-11-メチル-10-5H-ピリド [2, 3-c] [2] ベンゾアゼピンに換える以外は実施例36の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.64-1.70(3H,m), 2.00-2.10(2H,m), 2.41-2.69(8H,m), 3.62(3H,s), 5.82(1H,t), 7.07(1H,dd), 7.25-7.54(8H,m), 7.91(1H,dd), 8.34(1H,dd).

MS m/z: 474(M+1)

[0208]

実施例57 4- (4-クロロフェニル) -1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキシセピン [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) エチル] ビペリジン-4-オール

工程1

THF (20 ml) 中の臭化メチルトリフェニルホスホニウム (2.2 g) の溶液に、0℃にて30分間、1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.9 ml) を加えた。0℃まで冷却したこの反応混合液に、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキシセピン [2, 3-b] ピリジン-5-オン (1.0 g) を、THF溶液 (5 ml) として滴下して加え、混合液を室温まで暖め、3時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:4) で溶出してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ-5-メチレンピリド [2, 3-c] [1] ベンゾオキシセピン (0.14 g) を得た。

[0209]

工程2

DMF (0.54 ml) の溶液に、0℃にて10分間、リンオキシクロリド (0.41 ml) を加えた。この反応混合液に、四塩化炭素 (5 ml) 中の工程1の生成物 (210 mg) を加え、この混合液を5時間、還流まで熱した。炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し

、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン（1：4）で抽出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3-（5，11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2，3-b]ピリジン-5-イリデン）アセトアルデヒド（130mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.77(0.7x3H,s), 3.79(0.3x3H, s), 5.31(2H,s), 6.46(0.7x1H,d), 6.52(0.3x1H,d), 6.78-7.40(4H,m), 7.68(0.3x1H,dd), 7.78(0.7x1H,dd), 8.55(0.7x1H,dd), 8.64(0.3x1H,dd), 9.62(0.3x1H,d), 9.79(0.7x1H,d).

【0210】

### 工程3

表題化合物は、3-（5，11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2，3-b]ピリジン-5-イリデン）プロパンアルデヒドを工程2の生成物に換える以外は実施例58、工程2の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.64-1.82(2H,m), 1.92-2.22(3H,m), 2.43-2.58(2H,m), 2.79-3.45(6H,m), 3.68(0.3x3H,s), 3.70(0.7x3H,s), 5.24(2H,brs), 6.18(0.7x1H,t), 6.21(0.3x1H,t), 6.72-7.42(8H,m), 7.78(0.3x1H,dd), 7.85(0.7x1H,dd), 8.42(0.7x1H,dd), 8.46(0.3x1H,dd).

MS m/z: 463(MH<sup>+</sup>).

【0211】

実施例58 — 4-（4-クロロフェニル）-1-〔4-（5，11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2，3-b]ピリジン-5-イリデン）ブチル〕ピペリジン-4-オール

### 工程1

3-（5，11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2，3-b]ピリジン-5-イリデン）プロパンアルデヒドは、5，11-ジヒドロ-7-メトキシ-5-メチレン[1]ベンゾオキセピノ[2，3-b]ピリジンを5，11-ジヒドロ-7-メトキシ-5-（プロピル-1-エン）[1]ベンゾオキセピノ[2，3-b]ピリジン（実施例45、工程3の調生成物）に換える以外は実施例57、工程2の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.78(0.3x3H,s), 3.80(0.7x3H,s), -5.32(2H,brs), 6.34-6.39(1H,m), 6.72-7.38 (6H,m), 7.58(0.7x1H,dd), 7.77(0.3x1H,dd), 8.49(0.3x1H,dd), 8.60(0.7x1H,dd), 9.51(0.7x1H,d), 9.54(0.3x1H,d).

【0212】

## 工程2

ジクロロメタン (6 ml) 中の工程1の生成物 (90 mg) の溶液に、ナトリウムテトラアセトキシボロヒドリド (170 mg)、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン (70 mg) および酢酸 (0.02 ml) を加え、この混合液を室温にて24時間攪拌した。水および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣をジクロロメタン-メタノール (95:5) で溶出してシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン) プテン-2-イル] ピペリジン-4-オール (110 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.68-1.73(2H,m), 2.04-2.16(2H,m), 2.43-2.72(3H,m), 2.77-2.81(2H,m), 3.08-3.13(2H,m), 3.73(0.3x3H,s), 3.77(0.7x3H,s), 5.20(2H,brs), 5.98-6.05(1H,m), 6.23-7.43(10H,m), 7.58(0.7x1H,dd), 7.65(0.3x1H,dd), 8.37(0.3x1H,dd), 8.45(0.7x1H,dd).

MS m/z: 489(M+1).

【0213】

## 工程3

エタノール (2 ml) 中の工程2の生成物 (8 mg) の溶液に、室温にて1時間、水素下 (バルーン下) 10% Pd-C (2 mg) を加えた。この混合液をセライトを通して濾過し、減圧下で蒸留除去して、表題化合物 (6 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.68-3.00(15H,m), 3.77(3H,s), 5.18-5.35(2H,m), 5.94(0.4H,t, E 異性体), 6.06(0.6H,t, Z 異性体), 6.65-6.88(3H,m), 7.05-7.73(6H,m), 8.30-8.56(1H,m).

MS m/z: 491(M+1)

【0214】

実施例59 — 1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピベリジン-4-オール

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピベリジンを4-(4-プロモフェニル)-4-ヒドロキシピベリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.68-1.73(2H,m), 2.02-2.15(3H,m), 2.38-2.72(8H,m), 3.77(3H,s), 5.26(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.72-6.83(3H,m), 7.21-7.36(4H,m), 7.46-7.49(2H,m), 7.58(1H,dd), 8.46(1H,dd).

MS m/z: 443 (M+1).

【0215】

実施例60 — 4-(4-プロモフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピベリジン-4-オール

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピベリジンを4-(4-プロモフェニル)-4-ヒドロキシピベリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.69(2H,m), 2.00-2.10(3H,m), 2.37-2.71(8H,m), 3.76(3H,s), 5.24(2H,brs), 6.05(1H,t), 6.70-6.82(3H,m), 7.24(1H,dd), 7.38(2H,d), 7.44(2H,s), 7.52(1H,dd), 8.44(1H,dd).

MS m/z: 521,523 (M+1).

【0216】

実施例61 — 1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピベリジン-4-オール

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピベリジンを4-ヒドロキシピベリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43-1.60(2H,m), 1.80-1.98(2H,m), 2.00-2.18(3H,m), 2.34-2.48 (4H,m), 2.63-2.76(2H,m), 3.64-3.73(1H,m), 3.70(3H,s), 5.35(2H,brs), 6.06(1H,t), 6.74-6.84(3H,m), 7.25(1H,dd), 7.60(1H,dd), 8.50(1H,dd).  
MS  $m/z$ : 367 ( $M+1$ ).

## 【0217】

実施例62 — 4-ベンジル-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42-1.57(3H,m), 1.62-1.75(2H,m), 2.22-2.70(8H,m), 2.79(2H,s), 3.80(3H,s), 5.25(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.73-6.84(3H,m), 7.18-7.24(6H,m), 7.57(1H,dd), 8.50(1H,dd).  
MS  $m/z$ : 457 ( $M+1$ ).

## 【0218】

実施例63 — 4-シアノ-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]フェニルピペリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-シアノ-4-フェニルピペリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.97-2.06(4H,m), 2.37-2.60(6H,m), 2.85-2.90(2H,m), 3.79(3H,s), 5.27(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.72-6.84(3H,m), 7.24-7.58(7H,m), 8.49(1H,dt).  
MS  $m/z$ : 452 ( $M+1$ ).

## 【0219】

実施例64 — 1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-フェニル

# ビペリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジンを4-フェニルビペリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.73-1.79(4H,m), 1.96-2.03(2H,m), 2.37-2.52(5H,m), 2.86-2.94(2H,m), 3.77(3H,s), 5.26(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.72-6.83(3H,m), 7.17-7.31(6H,m), 7.56 (1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 426 (M+1).

## [0220]

実施例65 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ビペリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジンを4-(4-クロロフェニル)ビペリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.68-1.74(4H,m), 1.96-2.03(2H,m), 2.36-2.48(5H,m), 2.89-2.94(2H,m), 3.77(3H,s), 5.27(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.73-6.83(3H,m), 7.10-7.27(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.48(1H,dd).

MS m/z: 461 (M+1).

## [0221]

実施例66 — 1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-ビペリジノビペリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジンを4-ビペリジノビペリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-2.00(12H,m), 2.15-2.60(9H,m), 2.80-2.92(2H,m), 3.80(3H,s), 5.28(2H,brs), 6.05(1H,t), 6.75-6.86(3H,m), 7.30(1H,dd), 7.55(1H,dd), 8.46(1H,dd).

MS m/z: 434 (M+1).

## [0222]

実施例67 — 1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(2-ケト-1-ベンゾイミダゾリニル)ピペリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(2-ケト-1-ベンゾイミダゾリニル)ピペリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.75-1.79(2H,m), 2.03-2.15(2H,m), 2.38-2.52(6H,m), 2.93-2.98(2H,m), 3.78(3H,s), 4.30-4.38(1H,m), 5.30(2H,brs), 6.10(1H,t), 6.73-6.84(3H,m), 7.01-7.03(3H,m), 7.21-7.28(2H,m), 7.59(1H,dd), 8.48(1H,dd).

MS m/z: 483 (M+1).

#### 【0223】

実施例68 — 1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(2-ケト-3-メチル-1-ベンゾイミダゾリニル)ピペリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6, 11-ジヒドロ-2-メトキシジベンゾ[b, e]オキセピノ-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オールを1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(2-ケト-1-ベンゾイミダゾリニル)ピペリジンに換える以外は実施例36の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.72-1.76(2H,m), 2.09-2.14(2H,m), 2.23-2.54(6H,m), 2.91-2.96(2H,m), 3.38(3H,s), 3.77(3H,s), 4.30-4.37(1H,m), 5.27(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.71-6.83(3H,m), 6.93-7.06(3H,m), 7.23-7.60(2H,m), 8.08(1H,dd), 8.48(1H,dd).

MS m/z: 497 (M+1).

#### 【0224】

実施例69 — 8-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-1-フェニル



—1, 3, 8—トリアザスピロ [4, 5] デカン—4—オン

表題化合物は、4—(4—クロロフェニル)—4—ヒドロキシピペリジンを1—フェニル—1, 3, 8—トリアザスピロ [4, 5] デカン—4—オンに換え、

実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65–1.70(2H,m), 2.36–2.41(2H,m), 2.53–2.79(8H,m), 3.76(3H, s), 4.70(2H,s), 5.25(2H,brs), 6.10(1H,t), 6.71–6.88(6H,m), 7.21–7.27(3H,m), 7.58–7.61(2H,m), 8.48(1H,dd).

MS m/z: 497 (M+1).

#### 【0225】

実施例70 — 4—アニリノ—4—カルバミル—1—[3—(5, 11—ジヒドロ—7—メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3—b] ピリジン—5—イリデン) プロピル] ピペリジン

表題化合物は、4—(4—クロロフェニル)—4—ヒドロキシピペリジンを4—アニリノ—4—カルバミルピペリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.85–1.90(2H,m), 2.03–2.08(2H,m), 2.19–2.46(6H,m), 2.62–2.67(2H,m), 3.75(3H,s), 3.97(1H,brs), 5.27(2H,brs), 5.53(1H,brs), 6.03(1H,t), 6.60(2H,d), 6.70–6.85(4H,m), 7.12–7.25(4H,m), 7.53(1H,dd), 8.46(1H,dd).

MS m/z 485 (M+1).

#### 【0226】

実施例71 — 1—(4—クロロフェニル)—4—[3—(5, 11—ジヒドロ—7—メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3—b] ピリジン—5—イリデン) プロピル] —ピペラジン

表題化合物は、4—(4—クロロフェニル)—4—ヒドロキシピペリジンを1—(4—クロロフェニル) ピペラジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.36–2.53(8H,m), 3.07–3.09(4H,m), 3.76(3H,s), 5.26(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.72–6.81(5H,m), 7.16–7.28(3H,m), 7.56(1H,dd), 8.49(1H,

,dd).

MS m/z: 462 (M+1).

【0227】

実施例72 — 1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(2-ピリミジル)ピペラジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペラジンを1-(2-ピリミジル)ピペラジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.37-2.53(8H,m), 3.74-3.83(7H,m), 5.27(2H, brs), 6.08(1H,t), 6.45(1H,t), 6.72-6.83(3H,m), 7.25(1H,dd), 7.56(1H,dd), 8.27(2H,d), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 430 (M+1).

【0228】

実施例73 — 1-シクロヘキシル-4-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペラジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペラジンを1-シクロヘキシルピペラジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12-1.27(6H,m), 1.74-1.86(6H,m), 2.18-2.52 (11H,m), 3.76(3H,s), 5.26(2H,brs), 6.04(1H,t), 6.74-6.81(3H,m), 7.23 (1H,dd), 7.55 (1H,dd), 8.48(1H,dd).

MS m/z: 434 (M+1).

【0229】

実施例74 — 1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(2-フロイル)ピペラジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペラジンを1

— (2-フロイル) ビペラジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.34-2.48(8H,m), 3.71-3.74(7H,s), 5.24(2H,brs), 6.05(1H,t), 6.42(1H,dd), 6.70-6.80(3H,m), 6.93(1H,d), 7.23(1H,dd), 7.42(1H,d), 7.53(1H,dd), 8.46(1H,dd).

MS m/z: 446 (M+1).

#### 【0230】

実施例75 — 4-(3-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ビペラジン-4-オール

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペラジンを4-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペラジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.61-1.75(2H,m), 1.98(1H,brs), 1.99(2H,dt), 2.25(3H,s), 2.30-2.76(8H,m), 3.73(3H,s), 5.22(2H,brs), 5.95(0.1H,t, E 異性体), 6.04(0.9H,t, Z 異性体), 6.71-6.89(3H,m), 6.95(1H,dd), 7.15-7.20(0.3H,m, E 異性体), 7.21-7.35(2.7H,m, Z 異性体), 7.53(0.9H,dd, Z 異性体), 7.65(0.1H,dd, E 異性体), 8.35(0.1H,dd, E 異性体), 8.45(0.9H,dd, Z 異性体).

MS m/z: 477(M+1)

#### 【0231】

実施例76 — 4-(2-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ビペラジン-4-オール

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペラジンを4-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペラジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.98-2.08(2H,m), 2.24(2H,dt), 2.38-2.78(9H,m), 3.77(3H,s), 5.27(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.82-6.75(3H,m), 7.28-7.19(3H,m), 7.33(1H,dd), 7.49(1H,dd), 7.58(1H,dd), 8.40(0.1H,dd, Z 異性体), 8.47(0.9H,dd, E

異性体)。

MS m/z: 477(M+1)

【0232】

実施例77 — 1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール

表塩化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58-1.72(2H,m), 2.04(2H,dt), 2.22-2.78(9H,m), 3.75(3H,s), 5.26(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.70-6.88(3H,m), 7.00(2H,dd), 7.23(1H,dd), 7.42(2H,dd), 7.56(1H,dd), 8.41(1H,dd)。

MS m/z: 461(M+1)

【0233】

実施例78 — 1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(p-トリル)ピペリジン-4-オール

表塩化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(p-トリル)-4-ヒドロキシピペリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.78(2H,m), 2.02(2H,dt), 2.31(3H,s), 2.24-2.75(9H,m), 3.75(3H,s), 5.25(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.72-6.84(3H,m), 7.13(2H,d), 7.23(1H,dd), 7.34(1H,d), 7.56(1H,dd), 8.43(1H,dd)。

MS m/z: 457(M+1)

【0234】

実施例79 — 4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表塩化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-

— (3, 4-ジクロロフェニル) — 4-ヒドロキシピペリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58–1.72(2H,m), 1.84(1H,brs), 2.02(2H,td), 2.32–2.72 (8H,m), 3.76(3H,s), 5.27(2H,brs), 5.95(0.1H,t, E 異性体), 6.07(0.9H,t, Z 異性体), 6.72–6.85 (3H,M), 7.12–7.20(0.2H,m, E 異性体), 7.21–7.32(0.18H,m, Z 異性体), 7.32–7.45(1H,m), 7.52–7.56(2H,m), 8.37(0.9H,dd, E isomer), 8.45(0.1H,dd, Z 異性体)。

MS  $m/z$ : 512(M+1)

#### [0235]

実施例83 — 4- (5-クロロピリジン-2-イル) -1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール

表題化合物は、4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジンと4- (5-クロロピリジン-2-イル) -4-ヒドロキシピペリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77–1.82(2H,m), 2.36–2.94(11H,m), 3.77(3H,brs), 5.26(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.76–6.84(3H,m), 7.26(1H,dd), 7.57(1H,dd), 8.49–7.48(1H,d), 8.42–8.53(3H,m)。

MS  $m/z$ : 478(M+1)

#### [0236]

実施例85 — 4- (5-クロロ-2-ケト-1-ベンゾイミダゾリニル) -1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ピペリジン

表題化合物は、4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジンと4- (5-クロロ-2-ケト-1-ベンゾイミダゾリニル) ピペリジンに換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.68–1.72(2H,m), 2.03–2.60(8H,m), 2.90–3.02(2H,m), 3.78(3H,s), 4.32–4.21(1H,m), 5.29(2H,brs), 5.95(0.1H,t, E isomer), 6.08(0.9H,t, Z 異性体), 6.70–6.92(3H,m), 7.02(1H,dd), 7.08–7.20(1H,m), 7.26(1H,d

d), 7.58(0.9H, dd, Z 異性体), 7.70(0.1H, dd, E 異性体), 8.42(0.1H, dd, E 異性体), 8.48(0.9H, dd, Z 異性体), 10.5(1H, s). (NH はスペクトル中に観察されなかった。)

MS m/z: 517(M+1)

# 【0237】

実施例 85 — 4-(p-クロロアニリン)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピン[2, 3-b]ピリジン-5-イリジン)プロピル]ピベリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピベリジンを4-(p-クロロアニリン)ピベリジンに換え、実施例 45、工程 3 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.20-1.54(2H, m), 1.85-2.20 (4H, m), 2.24-2.60(4H, m), 2.73(2H, m), 3.18(1H, m), 3.77(3H, s), 5.27(2H, brs), 6.06(1H, t), 6.47(2H, m), 6.68-6.90(3H, m), 7.07(2H, m), 7.24(1H, dd), 7.57(1H, m), 8.48(1H, dd). NH シグナルは観察されなかった。

MS m/z: 476(M+1)

# 【0238】

実施例 89 — 1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピン[2, 3-b]ピリジン-5-イリジン)プロピル]-4-(p-トリル)ピベラジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピベリジンを1-(p-トリル)ピベラジンに換え、実施例 45、工程 3 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 2.20-2.54(1H, m), 2.82-3.10(4H, m), 3.73(3H, s), 5.16(2H, brs), 6.00(1H, t), 6.66-6.85(3H, m), 7.21(1H, dd), 7.31(2H, m), 7.51(1H, dd), 7.61(2H, m), 8.45(1H, dd).

MS m/z: 506(M+1)

# 【0239】

実施例 90 — 1\*-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベン

ゾオキセビノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-イリデン〕プロピル〕スピロ〔イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ビペリジン〕

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジンをもスピロ〔イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ビペリジン〕に換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.82(2H,m), 1.92(2H,dt), 2.25-2.85(8H,m), 3.76(3H,s), 5.03(2H,s), 5.30(2H,brs), 6.11(1H,t), 6.68-6.90(3H,m), 7.02-7.34(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.48(1H,dd).

MS m/z: 455(M+1)

【0240】

実施例91 - 5-クロロ-1'-〔3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ〔1〕ベンゾオキセビノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-イリデン〕プロピル〕スピロ〔イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ビペリジン〕

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジンをも5-クロロスピロ〔イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ビペリジン〕に換え、実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.69-1.74(2H,m), 1.81-1.93(2H,m), 2.30-2.44(4H,m), 2.52-2.63(2H,m), 2.71-2.75(2H,m), 3.79(3H,s), 5.00(2H,s), 5.28(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.73-6.84(3H,m), 7.03(1H,d), 7.17-7.28(3H,m), 7.58(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 489(M+1)

【0241】

実施例111 - 4-(4-クロロフェニル)-1-〔3-(5, 11-ジヒドロ〔1〕ベンゾオキセビノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-イリデン〕プロピル〕ビペリジン-4-オール

表題化合物は、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ〔1〕ベンゾオキセビノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-オンを5, 11-ジヒドロ〔1〕ベンゾオキセビノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-オンに換え、実施例45の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.66-1.78(3H,m), 2.04-2.65(10H,m), 3.66(1H,brd), 5.05(1H,brd), 6.03(1H,t), 7.04-7.46(10H,m), 8.44(1H,dd).

MS m/z: 463(M+1)

【0242】

実施例114 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-8-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表塩化合物は、5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-オンを5,11-ジヒドロ-8-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-オンに換え、実施例45の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.66-1.70(3H,m), 1.98-2.09(2H,m), 2.34-2.70(8H,m), 3.75(3H,s), 5.32(2H,brs), 6.02(1H,t), 6.39(1H,d), 6.51(1H,dd), 7.19-7.44(6H,m), 7.57(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 477(M+1)

【0243】

実施例115 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メチル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表塩化合物は、5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-オンを5,11-ジヒドロ-7-メチル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-オンに換え、実施例45の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.50(1H,brs), 1.66-1.70(2H,m), 1.98-2.10(2H,m), 2.28(3H,s), 2.34-2.42(4H,m), 2.52-2.57(2H,m), 2.66-2.70(2H,m), 5.30(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.76(1H,d), 6.97(1H,dd), 7.09(1H,d), 7.24-7.44(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 461(M+1)

【0244】



実施例117 ー 1ー [3ー (7ークロロ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-*b*] ピリジン-5-イリデン) プロピル] -4ー (4-クロロフェニル) ピペリジン-4-オール

表題化合物は、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-*b*] ピリジン-5-オンを7-クロロ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-*b*] ピリジン-5-オンに換え、実施例45の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-1.71(3H,m), 2.00-2.10(2H,m), 2.36-2.44(4H,m), 2.52-2.57(2H,m), 2.66-2.70(2H,m), 5.32(2H,brs), 6.13(1H,t), 6.78(1H,d), 7.11(1H,dd), 7.26-7.44(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.51(1H,dd).

MS m/z: 481(M+1)

#### 【0245】

実施例118 ー 1ー [3ー (7-カルボキシ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-*b*] ピリジン-5-イリデン) プロピル] -4ー (4-クロロフェニル) ピペリジン-4-オール

ジメチルスルホキシド (10ml) 中の、実施例169の生成物 (500mg)、酢酸カリウム (330mg)、二酢酸パラジウム (II) (10mg)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (93mg) の混合液を5分間一酸化炭素にて浄化し、一酸化炭素バルーン下で、60℃にて3時間撹拌した。水をこの反応混合液に加え、沈殿物を濾過した。固体を酢酸エチルおよび希釈水酸化ナトリウム溶液に溶解した。水層を分離し、希塩酸にて中和した。沈殿物を濾過し、表題化合物 (250mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.45-1.55(2H,m), 1.75-1.85(2H,m), 2.36-2.62(8H,m), 5.42(2H,brs), 6.21(1H,t), 6.90(1H,d), 7.40-7.52(5H,m), 7.75(1H,dd), 7.83(1H,dd), 7.95(1H,d), 8.56(1H,dd).

MS m/z: 491(M+1)

#### 【0246】

実施例120

4ー (4-クロロフェニル) -1ー [3ー (7-カルボキシ-5, 11-ジヒド

ロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ビペリジン-4-オール

メタノール (74 ml)、酢酸 (6 ml)、および水 (37 ml) 中の実施例 290 の生成物 (3.7 g) の溶液に、0℃にて水 (15 ml) 中の過ヨウ素酸ナトリウム (1.7 g) を加え、混合液を室温にて1時間攪拌した。この反応混合液に水 (10 ml) 中のアミド硫酸 (1.2 g) および塩化ナトリウム (0.89 g) を加え、この混合液を室温にて15分間攪拌した。この反応混合液を減圧下で半分の容量まで蒸留除去した。残渣を1N 水酸化ナトリウムにて中和した。沈殿物を濾過し、水にて洗浄し、表題化合物 (2.6 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.45-1.50(2H,m), 1.73-1.82(2H,m), 2.24-2.50(8H,m), 3.50(2H,s), 4.84(1H,brs), 5.24(2H,brs), 6.13(1H,t), 6.74(1H,d), 7.06(1H,d), 7.21(1H,d), 7.33-7.48(5H,m), 7.74(1H,dd), 8.50(1H,dd)。

【0247】

実施例122

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-ジメチルアミノカルボニルメチル-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ビペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例133の生成物を実施例120の生成物に換える以外は実施例134の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.70(2H,m), 1.95-2.06(2H,m), 2.31-2.66(9H,m), 2.93(3H,s), 3.00(3H,s), 3.61(2H,s), 5.29(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.78(1H,d), 7.00(1H,dd), 7.20-7.43(6H,m), 7.56(1H,dd), 8.42(1H,dd)。

MS m/z: 532(M+1)

【0248】

実施例123

1-[3-(7-(2-カルボキシル) エチル-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル]-4-(4-クロロフェニル)-ビペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例288の生成物に換える以外は実

施例133の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44–1.49(2H,m), 1.70–1.82(2H,m), 2.22–2.48(10H,m), 2.75(2H,t), 4.82(1H,brs), 5.23(2H,brs), 6.14(1H,t), 6.71(1H,d), 7.04(1H,dd), 7.17(1H,d), 7.33–7.48(5H,m), 7.72(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS  $m/z$ : 519(M+1)

【0249】

実施例128 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-プロボキシ[1]ベンゾキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルをヨウ化プロピルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03(3H,t), 1.65–1.70(2H,m), 1.78(2H,q), 1.98–2.09(3H,m), 2.37–2.45(4H,m), 2.51–2.56(2H,m), 2.66–2.70(2H,m), 3.88(2H,t), 5.26(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.72–6.84(3H,m), 7.23–7.43(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.43(1H,dd).

MS  $m/z$ : 505(M+1)

【0250】

実施例130 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-シクロプロピルメチルオキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルを臭化シクロプロピルメチルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.31–0.37(2H,m), 0.60–0.67(2H,m), 1.21–1.28(1H,m), 1.66–1.72(3H,m), 2.01–2.11(2H,m), 2.37–2.71(8H,m), 3.77(2H,d), 5.27(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.73–6.86(3H,m), 7.23–7.44(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.47(1H,dd).

MS  $m/z$ : 517(M+1)

【0251】

実施例131 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒ

ドロー-7-〔2-ジメチルアミノエチル〕オキシ〕〔1〕ベンゾオキセピノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-イリデン〕プロピル〕ビペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルを塩化2-〔ジメチルアミノ〕エチル塩酸塩に換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.71-1.76(2H,m), 2.12-2.21(2H,m), 2.38(6H,s), 2.40-2.79(11H,m), 4.07(2H,t), 5.28(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.74-6.86(3H,m), 7.27-7.46(5H,m), 7.59(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS  $m/z$ : 534( $M+1$ )

〔0252〕

実施例132 4-〔4-クロロフェニル〕-1-〔3-〔5, 11-ジヒドロ-7-〔テトラゾール-5-イル〕メチルオキシ〕〔1〕ベンゾオキセピノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-イリデン〕プロピル〕ビペリジン-4-オール  
工程1

4-〔4-クロロフェニル〕-1-〔3-〔5, 11-ジヒドロ-7-〔トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル〕メチルオキシ〕〔1〕ベンゾオキセピノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-イリデン〕プロピル〕ビペリジン-4-オールは、ヨウ化エチルを塩化〔2-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル〕メチルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.64-1.70(3H,m), 2.02-2.15(2H,m), 2.35-2.71(8H,m), 5.29(2H,brs), 5.33(2H,s), 6.03(1H,t), 6.77(1H,d), 6.83(1H,dd), 6.96(1H,d), 7.04-7.08(6H,m), 7.23-7.45(14H,m), 7.54(1H,dd), 8.50(1H,dd).

〔0253〕

工程2

アセトン(2.5ml)、酢酸(2.5ml)および水(2.5ml)中の工程1の生成物(530mg)の溶液を55℃にて30分間攪拌した。この反応混合液を減圧下で蒸留除去した。残渣をメタノールで洗浄し、表題化合物(280mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.69-1.74(2H,m), 1.99-2.09(2H,m), 2.95-3.14(8H,m), 5.18(2H,brs), 5.20(2H,s), 6.14(1H,t), 6.76(1H,d), 6.93(1H,dd), 7.04(1H,d),

7.39-7.48(5H,m), 7.78(1H,dd), 8.52(1H,dd).

MS m/z: 545(M+1)

【0254】

実施例133 — 1-[3-(7-カルボキシメチルオキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

メタノール(50ml)中の実施例48の生成物(3.0g)の溶液に、1N水酸化ナトリウム溶液(8ml)を加え、この混合液を室温にて1時間攪拌した。この反応混合液を減圧下で蒸留除去した。残渣を水に溶解し、1N塩酸にて中和した。沈殿物を濾過し、水で洗浄して表題化合物(2.6g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.48-1.53(2H,m), 1.76-1.88(2H,m), 2.32-2.60(8H,m), 4.60(2H,s), 5.18(2H,brs), 6.16(1H,t), 6.72-6.84(3H,m), 7.34-7.48(5H,m), 7.73(1H,dd), 8.50(1H,dd).

MS m/z: 521(M+1)

【0255】

実施例134 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-ジメチルアミノカルボニルメチルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

ジメチルホルムアミド(17ml)中の実施例133(420mg)の生成物の溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水相物(250mg)、塩化水素1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(310mg)、塩化水素ジメチルアミノ(270mg)およびトリエチルアミン(0.45ml)を加え、この混合液を室温にて12時間攪拌した。水およびクロロホルムをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去して、表題化合物(380mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67-1.71(2H,m), 1.95-2.11(3H,m), 2.37-2.71(8H,m), 2.97(3H,s), 3.08(3H,s), 4.64(2H,s), 5.27(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.74-6.82(2H,m), 6.93(1H,d), 7.24-7.44(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.47(1H,dd).

MS m/z: 548(M+1)

【0256】

実施例135 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-モルホリノカルボニルメチルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピベリジン-4-オール

表題化合物は、塩酸ジメチルアミンをモルホリンに換える以外は実施例134の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67-1.71(2H,m), 1.87(1H,brs), 2.00-2.11(2H,m), 2.38-2.71(8H,m), 3.61-3.68(8H,m), 4.65(2H,s), 5.27(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.74-6.83(2H,m), 6.90(1H,d), 7.25-7.44(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.48(1H,dd).

MS m/z: 590(M+1)

【0257】

実施例138 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピベリジン-4-オール

表題化合物は、エチルエチルをエチル2-プロポイソブチレートに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27(3H,t), 1.56(6H,s), 1.63-1.71(3H,m), 2.01-2.10(2H,m), 2.35-2.70(8H,m), 4.24(2H,q), 5.28(2H,brs), 6.05(1H,t), 6.67-6.75(2H,m), 6.87(1H,d), 7.24-7.44(5H,m), 7.56(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 577(M+1)

【0258】

実施例139 — 1-[3-(7-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピベリジン-4-オール

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例138の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.52(8H,m), 1.79–1.85(2H,m), 2.28–2.53(8H,m), 5.19(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.69–6.73(2H,m), 6.85(1H,d), 7.33–7.47(5H,m), 7.71(1H,dd), 8.48(1H,dd).

MS  $m/z$ : 549(M+1)

#### 【0259】

実施例140 — 1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] -4- (4-メトキシフェニル) ビペリジン-4-オール

表題化合物は、4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシビペリジンを4- (4-メチルオキシフェニル) -4-ヒドロキシビペリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62–1.75(2H,m), 2.08(2H,dt), 2.41–2.76(9H,m), 3.77(3H,s), 3.78(3H,s), 5.26(2H,brs), 6.06(1H,t), 6.75–6.87(5H,m), 7.23(1H,dd), 7.38(2H,d), 7.57(1H,dd), 8.45(1H,dd).

MS  $m/z$ : 473(M+1)

#### 【0260】

実施例141 — 4- (4-シアノフェニル) -1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ビペリジン-4-オール

表題化合物は、4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシビペリジンを4- (4-シアノフェニル) -4-ヒドロキシビペリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58–1.70(2H,m), 2.03(2H,t), 2.31–2.64(7H,m), 2.65–2.78(2H,m), 3.75(3H,s), 5.26(2H,brs), 5.95(0.1H,t, E 異性体), 6.05(0.9H,t, Z 異性体), 6.70–6.80(3H,m), 7.22(1H,dd), 7.54–7.68(5H,m), 8.31(0.1H,dd, E isomer), 8.39(0.9H,dd, Z 異性体).

MS  $m/z$ : 468(M+1)

#### 【0261】

実施例142 — 1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベ

ンゾオキシセキノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-イリデン〕プロピル〕-4- (4-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-オール

表題化合物は、4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジンを4- (4-ヒドロキシフェニル) -4-ヒドロキシピペリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.76-1.88(2H,m), 2.08-2.22(2H,m), 2.45-2.95(9H,m), 3.76(3H,s), 5.28(2H,brs), 5.95(0.3H,t, E 異性体), 6.04(0.7H,t, Z isomer), 6.69-6.72(3H,m), 6.90(2H,d), 7.20-7.30(3H,m), 7.56(0.7H,dd, Z 異性体), 7.67(0.3H,dd, E 異性体), 8.46(0.7H,dd, Z 異性体), 8.47(0.3H,dd, E 異性体). OH シグナルは観察されなかった。

MS m/z: 473(M+1)

#### 【0262】

実施例143 - 1-〔3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ〔1〕ベンゾオキシセキノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-イリデン〕プロピル〕-4- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) ピペリジン-4-オール

表題化合物は、4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジンを4- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -4-ヒドロキシピペリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.75(2H,m), 2.05(1H,brs), 2.09(2H,dt), 2.25(3H,s), 2.30-2.76(8H,m), 3.76(3H,s), 5.26(2H, brs), 5.96(0.1H,t, E 異性体), 6.07(0.9H,t, Z 異性体), 6.75-6.89(3H,m), 6.93(1H,t), 7.11-7.20(0.3H,m, E 異性体), 7.21-7.35(0.24H,m, Z 異性体), 7.56(0.9H,dd, E 異性体), 7.67(0.1H, dd, E 異性体), 8.38(0.1H,dd, E 異性体), 8.45(0.9H,dd, Z 異性体).

MS m/z: 475(M+1)

#### 【0263】

実施例144 - 4- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1-〔3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ〔1〕ベンゾオキシセキノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-イリデン〕プロピル〕ピペリジン-4-オール

表題化合物は、4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジンを4-



— (3, 4-ジフルオロフェニル) — 4-ヒドロキシペリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58–1.72(2H,m), 1.96(2H,dt), 2.33–2.71(8H,m), 3.73(3H,s), 5.23(2H,brs), 5.94(0.1H,t, E 異性体), 6.04(0.9H,t, Z 異性体), 8.38–8.36(0.9H,m, Z 異性体), 6.68–6.79(3H,m), 6.98–7.38(4H,m), 7.50–7.62(0.9H,m, Z 異性体), 7.63–7.68(0.1H,m, E 異性体), 8.29–8.32(0.1H,m, E 異性体), 8.32–8.44(0.9H,m, Z 異性体). OH シグナルは観察されなかった。

MS  $m/z$ : 479(M+1)

#### 【0264】

実施例145 — 4- (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) — 1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール

表塩化合物は、4- (4-クロロフェニル) — 4-ヒドロキシペリジンを4- (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) — 4-ヒドロキシペリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62–1.74(2H,m), 2.10(2H,dt), 2.35–2.80(8H,m), 2.42(1H, brs), 3.76(3H,s), 5.26(2H,brs), 6.07(0.9H,t, Z 異性体), 6.03(0.1H,t, E 異性体), 6.82–6.71(3H,m), 7.24(1H,dd), 7.43(1H,d), 7.56(1.8H,dd, Z 異性体), 7.65(0.2H,dd, E 異性体) 7.83(1H,d), 8.36(0.1H,dd, E 異性体), 8.44(0.9H,dd, Z isomer).

MS  $m/z$ : 545(M+1)

#### 【0265】

実施例146 — 4- (3, 5-ジクロロフェニル) — 1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール

表塩化合物は、4- (4-クロロフェニル) — 4-ヒドロキシペリジンを4- (3, 5-ジクロロフェニル) — 4-ヒドロキシペリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58–2.22(5H,m), 2.38–2.77(8H,m), 3.76(3H,s), 5.26(2H,

brs), 5.92(0.1H, t, E 異性体), 6.07(0.9H, t, Z 異性体), 6.83-6.71(3H, m), 7.19-7.42(4H, m), 7.56(0.9H, dd, Z 異性体), 7.68(0.1H, dd, E 異性体), 8.38(0.1H, dd, E 異性体), 8.45(0.9H, dd, Z 異性体).

MS  $m/z$ : 512(M+1)

[0266]

実施例147 — 1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(2-ビリジル)ピペリジン-4-オール

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(2-ビリジル)-4-ヒドロキシピペリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54-1.65(2H, m), 2.06(2H, dt), 2.07(1H, brs), 2.35-2.62(7H, m), 2.73-2.87(2H, m), 3.78(3H, s), 5.28(2H, brs), 6.08(1H, t), 6.72-6.85(3H, m), 7.14-7.29(2H, m), 7.57(1H, d), 7.70(1H, dd), 8.48(2H, dd).

MS  $m/z$ : 444(M+1)

[0267]

実施例148 — 1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(3-ビリジル)ピペリジン-4-オール

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(3-ビリジル)-4-ヒドロキシピペリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-1.78(2H, m), 2.08(2H, dt), 2.37-2.88(7H, m), 2.63-2.79(2H, m), 3.78(3H, s), 5.28(2H, brs), 6.02(0.1H, t, E 異性体), 6.07(0.9H, t, Z 異性体), 6.70-6.84(3H, m), 7.22-7.32(3H, m), 7.56(1H, dd), 7.77(1H, dd), 8.46(0.9H, d), 8.57(0.1H, dd, E 異性体), 8.73(1H, dd).

MS  $m/z$ : 444(M+1)

[0268]

実施例149 — 1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベ

ンゾオキシセノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-イリデン〕プロピル〕-4-(4-  
-ピリジル)ピベリジン-4-オール

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピベリジンを4-  
-(4-ピリジル)-4-ヒドロキシピベリジンに換える以外は実施例45、工  
程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58-1.72(2H,m), 2.03(2H,dt), 2.34-2.89(8H,m), 2.96(1H  
,brs), 3.76(3H,s), 5.25(2H, brs), 6.06(1H,t), 6.72-6.83(3H,m), 7.24(1H,d  
d), 7.37(2H,dd), 7.56(1H,dd), 8.45(1H,dd), 8.48(2H,dd).

MS m/z: 444(M+1)

【0269】

実施例150 - 1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ〔1〕ベン  
ンゾオキシセノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-イリデン〕プロピル〕-4-(4-  
-トリフルオロメチルフェニル)ピベリジン-4-オール

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピベリジンを4-  
-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシピベリジンに換える以  
外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.64-1.75(2H,m), 2.01(1H, brs), 2.16(2H,dt), 2.38-2.86  
(8H,m), 3.76(3H,s), 5.26(2H,brs), 6.04(1H,t), 6.72-6.84(3H,m), 7.23(1H,d  
d), 7.56(5H,m), 8.42(1H,dd).

MS m/z: 511(M+1)

【0270】

実施例151 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジ  
ヒドロ-7-ヒドロキシ〔1〕ベンゾオキシセノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-  
イリデン〕プロピル]ピベリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピベリジンを4-  
-(4-クロロフェニル)ピベリジンに換える以外は実施例44、工程2の手順  
に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.92(4H,m), 1.94-2.18(2H,m), 2.28-2.64(5H,m), 2.9  
9(2H,m), 5.25(2H,brs), 6.00(1H,t), 6.60-6.82(3H,m), 7.02-7.36(5H,m), 7.5

O(1H, dd), 8.47(1H, dd). OH シグナルは観察されなかった。

MS m/z: 447(M+1)

[0271]

実施例152 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-エトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン

表題化合物は、実施例44の生成物を実施例151の生成物に換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40(3H, t), 1.52-2.14(6H, m), 2.30-2.57(5H, m), 2.94(2H, m), 4.00(2H, q), 5.28(2H, brs), 6.07(1H, t), 6.68-6.86(3H, m), 7.05-7.36(5H, m), 7.58(1H, m), 8.49(1H, m).

MS m/z: 475(M+1)

[0272]

実施例153 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-エトキシカルボニルメチルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン

表題化合物は、実施例44の生成物を実施例151の生成物に換える以外は実施例48の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29(3H, t), 1.56-1.85(4H, m), 1.99(2H, dt), 2.28-2.55(5H, m), 2.91(2H, m), 4.27(2H, q), 4.58(2H, s), 5.28(2H, brs), 6.09(1H, t), 6.68-6.95(3H, m), 7.07-7.32(5H, m), 7.58(1H, dd), 8.49(1H, dd).

MS m/z: 533(M+1)

[0273]

実施例154 — 1-[3-(7-(カルボキシメチルオキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル)-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例153の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.82-2.17(4H, m), 2.69(2H, m), 2.86(1H, m), 3.07(2H, m), 3

.30(2H,m), 3.57(2H,m), 4.57(2H,s), 5.21(2H,brs), 6.10(1H,t), 6.70-7.04(3H,m), 7.16-7.38(4H,m), 7.44(1H,m), 7.77(1H,m), 8.47(1H,m). COOH シグナルは観察されなかった。

MS m/z: 505(M+1)

【0274】

実施例155 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-ジメチルアミノカルボニルメチルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン

表題化合物は、実施例133の生成物を実施例154の生成物に換える以外は実施例134の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58-1.92(4H,m), 2.04(2H,m), 2.30-2.68(5H,m), 2.93(2H,m), 2.98(3H,s), 3.08(3H,s), 4.65(2H,s), 5.28(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.70-6.98(3H,m), 7.08-7.36(5H,m), 7.60(1H,m), 8.50(1H,m).

MS m/z: 532(M+1)

【0275】

実施例156 — 1-[3-(7-(2-アセトキシエチル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン

表題化合物は、実施例44の生成物を実施例151の生成物に換える以外は実施例50の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.88(4H,m), 1.90-2.32(2H,m), 2.10(3H,s), 2.28-2.60(5H,m), 2.82-3.02(2H,m), 4.14(2H,dd), 4.41(2H,dd), 5.29(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.72-6.90(3H,m), 7.18-7.34(5H,m), 7.57(1H,m), 8.50(1H,m).

MS m/z: 533(M+1)

【0276】

実施例157 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-ヒドロキシエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン

表題化合物は、実施例50の生成物を実施例156の生成物に換える以外は実

施例51の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.66-1.98(4H,m), 2.40-2.73(5H,m), 2.82-2.94(2H,m), 3.22(2H,m), 3.84(2H,dd), 4.01(2H,dd), 5.23(2H,brs), 6.13(1H,t), 6.64-6.98(3H,m), 7.13-7.34(4H,m), 7.45(1H,m), 7.77(1H,m), 8.47(1H,m). OH シグナルは観察されなかった。

MS  $m/z$ : 491(M+1)

【0277】

実施例158 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン

表題化合物は、実施例44の生成物を実施例151の生成物に換える以外は実施例138の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28(3H,t), 1.56-1.85(4H,m), 1.97(2H,dt), 2.28-2.55(5H,m), 2.93(2H,m), 4.24(2H,q), 5.28(2H,brs), 6.04(1H,t), 6.62-6.95(3H,m), 7.07-7.32(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.50(1H,dd).

MS  $m/z$ : 561(M+1)

【0278】

実施例159 - 1-[3-(7-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例158の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.50(3H,s), 1.82-2.18(4H,m), 2.70(2H,m), 2.87(1H,m), 3.12(2H,m), 3.30(2H,m), 3.60(2H,m), 5.25(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.67-7.04(3H,m), 7.16-7.38(4H,m), 7.58(1H,m), 7.96(1H,m), 8.52(1H,m). COOH シグナルは観察されなかった。

MS  $m/z$ : 533(M+1)

【0279】

実施例160 - 1-[3-(8-ブロモ-5,11-ジヒドロ[1]ベン

ジオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン] プロピル] -4- (4-クロロフェニル) ビペリジン

表題化合物は、実施例 4 5、工程 2 の生成物を実施例 5 4、工程 1 の生成物に換える以外は実施例 6 5 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-1.86(4H,m), 1.98(2H,m), 2.26-2.60(5H,m), 2.88(2H,m), 5.30(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.96-7.36(8H,m), 7.57(1H,dd), 8.51(1H,dd).  
MS m/z: 509, 511(M+1)

#### [0280]

実施例 161 - 1- [3- (8-カルボキシ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン] プロピル] -4- (4-クロロフェニル) ビペリジン

THF (1.0 ml) 中の 1- [3- (8-ブロモ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン] プロピル] -4- (4-クロロフェニル) ビペリジン (実施例 161) (130 mg) の溶液に、-78° にて 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.17 ml) を加えた。同様の温度にて 10 分間攪拌した後、CO<sub>2</sub> (ドライアイス) をこの混合液に加えた。室温まで暖めた後、この混合液を同様の温度にて 30 分間攪拌した。混合液を真空中下で濃縮した。得られた油を、ジクロロメタン-メタノール (5:1) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.55-1.95(4H,m), 2.17(2H,dt), 2.32-2.78(5H,m), 3.00(2H,m), 5.30(2H,brs), 6.19(1H,t), 7.08-7.54(8H,m), 7.76(1H,dd), 8.45(1H,dd). COOH シグナルは観察されなかった。(50 mg).

MS m/z: 475(M+1)

#### [0281]

実施例 162 - 1- [3- (7-ブロモ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン] プロピル] -4- (4-クロロフェニル) ビペリジン-4-オール

表題化合物は、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [

2, 3-b) ビリジン-5-オンを8-ブロモ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ビリジン-5-オンに換える以外は実施例45の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.71(3H,m), 1.98-2.09(2H,m), 2.34-2.69(8H,m), 5.32(2H,brs), 6.13(1H,t), 6.73(1H,d), 7.22-7.44(7H,m), 7.57(1H,dd), 8.52(1H,dd).

MS m/z: 525, 527(M+1)

#### [0282]

実施例163 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-エチル [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ビリジン-5-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール

表題化合物は、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ビリジン-5-オンを5, 11-ジヒドロ-7-エチル [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ビリジン-5-オンに換える以外は実施例45の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.23(3H,t), 1.52(1H,brs), 1.66-1.71(2H,m), 1.98-2.06(2H,m), 2.35-2.70(11H,m), 5.31(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.79(1H,d), 7.01(1H,dd), 7.11(1H,d), 7.25-7.44(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 475(M+1)

#### [0283]

実施例164 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-8-ビニル [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ビリジン-5-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール

表題化合物は、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ビリジン-5-オンを5, 11-ジヒドロ-8-ビニル [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ビリジン-5-オンに換える以外は実施例45の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-1.71(3H,m), 2.00-2.10(2H,m), 2.36-2.70(8H,m), 5.22(2H,d), 5.34(2H,brs), 5.70(1H,d), 6.11(1H,t), 6.61(1H,dd), 6.89(1H,d),



6.99(1H, dd), 7.24-7.44(6H, m), 7.58(1H, dd), 8.49(1H, dd).

MS m/z: 473(M+1)

#### [0284]

実施例165 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-8-エチル[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

エタノール(2ml)中の実施例164の生成物(100mg)およびPd-C(20mg)の混合液を、室温にて1時間、水素バルーン下で攪拌した。この混合液をセライトを通して濾過し、減圧下で蒸留除去した。残渣をクロロホルム-メタノール(15:1)で溶出して分取用薄層クロマトグラフィーにて精製し、表題化合物(50mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22(3H, t), 1.55-1.77(3H, m), 2.00-2.13(2H, m), 2.33-2.74(10H, m), 5.32(2H, brs), 6.07(1H, t), 6.70(1H, d), 6.78(1H, dd), 7.19-7.44(6H, m), 7.57(1H, dd), 8.49(1H, dd).

MS m/z: 475(M+1)

#### [0285]

実施例166 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-9-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-オンを5, 11-ジヒドロ-9-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-オンに換える以外は実施例45の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.70(2H, m), 1.95-2.06(2H, m), 2.15(1H, brs), 2.37-2.67(8H, m), 3.83(3H, s), 5.43(2H, brs), 6.09(1H, t), 6.79-6.91(3H, m), 7.22-7.43(5H, m), 7.57(1H, dd), 8.44(1H, dd).

MS m/z: 477(M+1)

#### [0286]

実施例167 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒ

ドロ [1] ベンゾオキセピノ [4, 3-c] ビリジン-5-イリデン) プロピル  
] ビペリジン-4-オール

表題化合物は、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ビリジン-5-オンを5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [4, 3-c] ビリジン-5-オンに換える以外は実施例45の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67-1.71(2H,m), 1.97-2.08(2H,m), 2.16(1H,s), 2.40-2.69(8H,m), 5.16(2H,brs), 6.14(1H,t), 6.80(1H,dd), 6.91-6.97(1H,m), 7.13-7.19(1H,m), 7.26-7.44(6H,m), 7.50-8.54(2H,m).

MS m/z: 447(M+1)

#### 【0287】

実施例168 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [4, 3-d] ビリジン-5-イリデン) プロピル] ビペリジン-4-オール

表題化合物は、5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ビリジン-5-オンを5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [4, 3-d] ビリジン-5-オンに換える以外は実施例45の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.68-1.72(2H,m), 1.90(1H,brs), 2.06-2.19(2H,m), 2.41-2.78(8H,m), 5.20(2H,s), 6.12(1H,t), 7.14-7.45(8H,m), 8.72(1H,s), 8.97(1H,s).

MS m/z: 448(M+1)

#### 【0288】

実施例169 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-トリフルオロメタンスルホンルオキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ビリジン-5-イリデン) プロピル] ビペリジン-4-オール

ビリジン (10 ml) 中の実施例44 (1.0 g) の生成物の溶液に、0℃にて無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.55 ml) を加え、この混合液を室温にて1時間攪拌した。水およびジエチルエーテルをこの反応混合液に加え、有

機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で希釈し、残渣を酢酸エチル-メタノール（10：1）で溶出し、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物（1.1g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.56(3H,brs), 1.66-1.71(2H,m), 1.97-2.09(2H,m), 2.35-2.69(8H,m), 5.35(2H,brs), 6.15(1H,t), 6.88(1H,d), 7.05(1H,dd), 7.21-7.44(6H,m), 7.60(1H,dd), 8.54(1H,dd).

MS m/z: 595(M+1)

### 【0289】

実施例170 — 1-[3-(7-アシル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピン[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

実施例169の生成物（240mg）、アリルトリブチルスズ（0.19ml）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（30mg）、塩化リチウム（76mg）、ジメチルホルムアミド（3ml）中、120℃にて2時間アルゴン下、フッ化アンモニウム水溶液および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて洗浄した。溶媒を減圧下で蒸留除去し、残渣をクロロホルム-メタノール（10：1）で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物（180mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.72(3H,m), 2.03-2.11(2H,m), 2.39-2.73(8H,m), 3.31(2H,d), 5.04-5.11(2H,m), 5.29(2H,brs), 5.87-6.02(1H,m), 6.06(1H,t), 6.77(1H,d), 6.99(1H,dd), 7.10(1H,d), 7.23-7.43(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.40(1H,dd).

### 【0290】

実施例171 — 1-[3-(7-(2-tert-ブトキシカルボキシ)エチル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピン[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

24時間90℃にてアルゴン下のジメチルホルムアミド（3ml）中の実施例

169の生成物(1.7g)、アクリル酸t-ブチル(0.85ml)、トリエチルアミン(2.5ml)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロシアン(250mg)および炭酸水素ナトリウム(11)(33mg)の混合液。水および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去し、残渣を酢酸エチル-メタノール(30:1)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、表題化合物(780mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45(9H,s), 1.63-1.71(3H,m), 1.98-2.10(2H,m), 2.35-2.72(8H,m), 5.35(2H,brs), 6.15(1H,t), 6.26(1H,d), 6.83(1H,d), 7.22-7.44(7H,m), 7.53(1H,d), 7.58(1H,dd), 8.52(1H,dd)。

#### [0291]

実施例172 - 1-[3-(7-(2-カルボキシ)エチニル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキサセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

実施例171の生成物(330mg)を4N塩酸1,4-ジオキサラン溶液(4ml)にて溶解し、室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸留除去した。水を残渣に加え、水酸化ナトリウム溶液で中和した。沈殿物を濾過し、表題化合物(190mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45-1.52(2H,m), 1.72-1.84(2H,m), 2.25-2.58(8H,m), 5.25(2H,brs), 6.28(1H,t), 6.43(1H,d), 6.82(1H,d), 7.34-7.60(8H,m), 7.75(1H,dd), 8.52(1H,dd)。

#### [0292]

実施例173 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-プロパルギルオキシ[1]ベンゾオキサセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルを塩化プロパルギルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66-1.71(2H,m), 1.79(1H,brs), 1.99-2.10(2H,m), 2.35-2.71(9H,m), 4.66(2H,d), 5.28(2H,brs), 6.10(1H,t), 6.80-6.93(3H,m), 7.24-7

,46(5H,m), 7.59(1H,dd), 8.48(1H,dd).

MS m/z: 501(M+1)

【0293】

実施例174 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-シクロペン  
キシ-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5  
-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルを臭化シクロペンチルに換える以外は実施例46  
の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.54-2.18(13H,m), 2.41-2.72(8H,m), 4.66-4.73(1H,m), 5.  
27(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.70-6.87(3H,m), 7.23-7.44(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.  
49(1H,dd).

MS m/z: 531(M+1)

【0294】

実施例175 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒド  
ロ-7-(2-メトキシエチル)オキシ)[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b  
]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルを塩化2-メトキシエチルに換える以外は実施例  
46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-1.75(3H,m), 2.00-2.11(2H,m), 2.36-2.71(8H,m), 3.4  
5(3H,s), 3.71-3.75(2H,m), 4.07-4.11(2H,m), 5.27(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.7  
5-6.91(3H,m), 7.23-7.44(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.48(1H,dd).

MS m/z: 521(M+1)

【0295】

実施例176 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(1-ジメチ  
ルアミノカルボニル-1-メチル)エチルオキシ-5, 11-ジヒドロ[1]ベ  
ンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン  
-4-オール

表題化合物は、実施例133の生成物を実施例139の生成物に換える以外は  
実施例134の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.59(6H,s), 1.67-1.72(2H,m), 1.99-2.09(2H,m), 2.36-2.70(9H,m), 2.96(3H,s), 3.21(3H,s), 5.25(2H,brs), 6.02(1H,t), 6.60-6.77(3H,m), 7.24-7.44(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.44(1H,dd).

MS  $m/z$ : 576(M+1)

【0296】

実施例177 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-エトキシカルボニルエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルを2-プロモプロピオン酸エチルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25(3H,t), 1.59(3H,d), 1.65-1.70(2H,m), 1.98-2.08(2H,m), 2.35-2.68(8H,m), 2.80(1H,brs), 4.21(2H,q), 4.68(1H,q), 5.24(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.68-6.79(2H,m), 6.88(1H,d), 7.22-7.44(5H,m), 7.56(1H,dd), 8.40(1H,dd).

【0297】

実施例178 - 1-[3-(7-(1-カルボキシエチル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例177の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.46(3H,d), 1.58-1.63(2H,m), 1.98-2.06(2H,m), 2.41-2.45(2H,m), 2.72-2.86(6H,m), 4.74(1H,q), 5.18(2H,brs), 6.11(1H,t), 6.73(2H,s), 6.84(1H,s), 7.36-7.47(5H,m), 7.73(1H,dd), 8.50(1H,dd).

MS  $m/z$ : 535(M+1)

【0298】

実施例179 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-エトキシカルボニルエチル)シクロブトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルをエチル2-ブロモシクロブタンカルボキシレートに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19(3H,t), 1.67-1.71(2H,m), 1.92-2.11(5H,m), 2.33-2.77(12H,m), 4.21(2H,q), 5.25(2H,brs), 6.05(1H,t), 6.47(1H,dd), 6.70(1H,d), 6.73(1H,d), 7.23-7.44(5H,m), 7.55(1H,dd), 8.44(1H,dd).

[0299]

実施例180 — 1-[3-(7-(1-カルボキシ)シクロブトキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例179の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.60-1.65(2H,m), 1.86-2.08(4H,m), 2.24-2.90(12H,m), 5.17(2H,brs), 6.05(1H,t), 6.50(1H,dd), 6.66(1H,d), 6.73(1H,d), 7.37-7.48(5H,m), 7.74(1H,dd), 8.51(1H,dd).

MS  $m/z$ : 561(M+1)

[0300]

実施例181 — 1-[3-(7-カルバモイルメチルオキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ジメチルアミン塩酸塩を水酸化アンモニウムに換える以外は実施例134の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66-1.71(2H,m), 1.98-2.09(2H,m), 2.21(1H,brs), 2.38-2.70(8H,m), 4.45(2H,s), 5.28(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.11(1H,brs), 6.58(1H,brs), 6.74-6.85(3H,m), 7.24-7.44(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.47(1H,dd).

MS  $m/z$ : 520(M+1)

[0301]

実施例182 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メチルアミノカルボニルメチルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ジメチルアミン塩酸塩をメチルアミンに換える以外は実施例 1 34 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67-1.72(2H,m), 1.99-2.10(2H,m), 2.36-2.70(9H,m), 2.89(3H,d), 4.45(2H,s), 5.28(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.66(1H,brs), 6.73-6.84(3H,m), 7.25-7.45(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.47(1H,dd).

MS m/z: 534(M+1)

### 【0302】

実施例 183 — 1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] 3-c [1] ベンゾオキセピノ-5-イリデン-プロピル] -4- (4-ヒドロキシフェニル) ビバリジン

表題化合物は、4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシビバリジンを 4- (4-ヒドロキシフェニル) ビバリジンに換える以外は実施例 45、工程 3 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.52-1.88(4H,m), 2.01(2H,dt), 2.28-2.60(5H,m), 2.93(2H,m), 3.79(3H,s), 5.28(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.68-6.88(3H,m), 7.05-7.36(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.50(1H,dd).

MS m/z: 461(M+1)

### 【0303】

実施例 184 — 1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] -4-3-c [1] ベンゾオキセピノ-5-イリデン) プロピル] -4- (2-ヒドロキシフェニル) ビバリジン

表題化合物は、4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシビバリジンを 4- (2-ヒドロキシフェニル) ビバリジンに換える以外は実施例 45、工程 3 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.78-1.92(4H,m), 2.12-2.25(2H,m), 2.32-2.70(4H,m), 2.80-2.97(1H,m), 3.01-3.15(2H,m), 3.77(3H,s), 3.78(1H,brs), 5.28(2H,brs), 6.03(1H,t), 6.74-6.86(4H,m), 7.05(1H,dd), 7.11(1H,dd), 7.23-7.28(2H,m), 7



.56(1H,dd), 8.48(1H,dd), OH シグナルは観察されなかった。

MS m/z: 443(M+1)

【0304】

実施例185 - 4-(7-クロロ-1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ピペリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(7-クロロ-1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル) ピペリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。このピペリジンを J. Med. Chem. 28:761-769 (1985) にて記述されたのと同様の方法にて調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.94-2.20(6H,m), 2.30-2.60(4H,m), 2.86-3.14(3H,m), 3.79(3H,s), 5.29(2H,brs), 6.10(1H,t), 6.70-6.88(3H,m), 7.22(1H,t), 7.27(1H,dd), 7.50(1H,dd), 7.57-7.68(2H,m), 8.49(1H,dd)。

【0305】

実施例186 - 4-(7-クロロインドール-3-イル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ピペリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(7-クロロインドール-3-イル) ピペリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。このピペリジンを J. Med. Chem. 36:4006-4014 (1993) にて記述されたのと同様の方法、続いて実施例58、工程3で記述された水素添加にて調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-1.88(2H,m), 1.92-2.22(4H,m), 2.32-2.63(4H,m), 2.78(1H,m), 2.97(2H,m), 3.79(3H,s), 5.29(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.70-6.87(3H,m), 6.97-7.07(2H,m), 7.12-7.30(2H,m), 7.52(1H,m), 7.59(1H,dd), 8.45(1H,brs), 8.50(1H,dd)。

【0306】

実施例187 - 4-アジド-4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5

、11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン

工程1 4-アジド-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン(15):図8b

不活性雰囲気下、無水ジオキサン(15mL)中の1(3.0g、14mmol)の冷(0℃)溶液に、NaN<sub>3</sub>(1.0g、15.4mmol)を加え、続いてBF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub>(4.4mL、35mmol)をゆっくりと滴下して加えた。この反応液を0℃にて3時間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液をゆっくりと注意深く添加することで塩基性にし、0℃にてクエンチした。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。この反応混合物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを介して精製し、2%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>にて、アジドピペリジン2およびオレフィン3の2gの1:3混合物を溶出した。この混合物を次の反応に直接かけた。

[0307]

工程2

表題化合物は、上記反応混合物中で(それによって、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-アジド-4-(4-クロロフェニル)ピペリジンに換え)、臭素量を0.25当量に制限する以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.88(2H,m), 2.55-2.85(4H,m), 3.00-3.30(6H,m), 3.75(3H,s), 5.19(2H,brs), 5.97(1H,t), 6.68-6.65(3H,m), 7.20-7.46(5H,m), 7.63(1H,dd), 8.35(1H,dd).

MS m/z: 477(M+1-N<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>)

[0308]

実施例188 1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチルに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.82–2.15(4H,m), 2.28–2.60(6H,m), 2.78–2.82(2H,m), 3.62(3H,s), 3.68(3H,s), 5.26(2H,brs), 5.95(0.1H,t, E 異性体), 6.05(0.9H,t, Z 異性体), 6.82–6.70(3H,m), 7.33–7.22(6H,m), 7.65(0.1H,dd, Z 異性体), 7.55(0.9H,dd, Z 異性体), 8.39(0.1H, E 異性体), 8.48(0.9H,dd, Z 異性体).

MS  $m/z$ : 485(M+1)

#### 【0309】

実施例189 — 1-〔3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ〔1〕ベンゾキセピノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-イリデン)プロピル〕-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例188の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.16–2.23(2H,m), 2.69–2.91(4H,m), 3.00–3.16(2H,m), 3.37–3.25(2H,m), 3.68–3.73(2H,m), 3.76(3H,s), 5.34(2H,brs), 6.24(1H,t), 6.70–7.04(3H,m), 7.26–7.55(5H,m), 7.79–7.89(1H,m), 8.21–8.34(1H,m), 8.56–8.62(0.1H,m), 8.63–8.77(0.9H,m).

MS  $m/z$ : 471(M+1)

#### 【0310】

実施例190 — 1-(2-クロロフェニルスルホニル)-4-(3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ〔1〕ベンゾキセピノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-イリデン)プロピル)ピペラジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンメチルを1-(2-クロロフェニルスルホニル)ピペラジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20–2.58(8H,m), 3.12–3.38(4H,m), 3.76(3H,s), 5.22(2H,brs), 6.03(1H,t), 6.64–6.90(3H,m), 7.23(1H,dd), 7.32–7.60(4H,m), 8.01(1H,dd), 8.48(1H,dd).

MS  $m/z$ : 526(M+1)

#### 【0311】

実施例191 — 1-(3-クロロフェニルスルホニル)-4-(3-(5,

11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ビベラジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビベラジンを1-(3-クロロフェニルスルホニル) ビベラジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20-2.60(8H,m), 2.82-3.12(4H,m), 3.76(3H,s), 5.18(2H,brs), 6.00(1H,t), 6.64-6.90(3H,m), 7.23(1H,dd), 7.42-7.78(5H,m), 8.48(1H,dd).

MS  $m/z$ : 526(M+1)

### [0312]

実施例192 - 1-(4-クロロフェニルスルホニル)-4-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ビベラジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビベラジンを1-(4-クロロフェニルスルホニル) ビベラジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20-2.56(8H,m), 2.82-3.10(4H,m), 3.76(3H,s), 5.18(2H,brs), 5.99(1H,t), 6.62-6.92(3H,m), 7.23(1H,dd), 7.42-7.78(5H,m), 8.48(1H,dd).

MS  $m/z$ : 526(M+1)

### [0313]

実施例193 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-ヒドロキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビベラジンを4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンに換える以外は実施例44、工程2の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.37-2.72(8H,m), 3.07(2H,m), 5.25(2H,brs), 6.00(1H,m), 6.07(1H,t), 6.60-6.78(3H,m), 7.18-7.47(5H,m), 7.56(1H,dd), 8.50(1H,dd).

OH シグナルは観察されなかった。

MS m/z: 445(M+1)

【0314】

実施例194 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.37-2.72(8H,m), 3.06(2H,m), 3.78(3H,s), 5.27(2H,brs), 5.99(1H,m), 6.10(1H,t), 6.72-6.90(3H,m), 7.20-7.44(5H,m), 7.60(1H,dd), 8.50(1H,dd).

MS m/z: 459(M+1)

【0315】

実施例195 — 4-(7-クロロインドール-3-イル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(7-クロロインドール-3-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。このピペリジンを J. Med. Chem. 36:4006-4014 (1993) にて記述されたと同様の方法にて調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.37-2.76(8H,m), 3.14(2H,m), 3.78(3H,s), 5.29(2H,brs), 6.02-6.23(2H,m), 6.67-6.90(3H,m), 7.05(1H,dd), 7.12-7.33(3H,m), 7.60(1H,dd), 7.77(1H,m), 8.50(1H,dd), 9.06(1H,br s).

【0316】

実施例196 — 5-クロロ-1'-[3-(5,11-ジヒドロ-7-ヒドロキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを5-クロロスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペラジン]に換える以外は実施例44、工程2の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66-1.71(2H,m), 1.79-1.91(2H,m), 2.26-2.73(8H,m), 4.99(2H,s), 5.22(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.63-6.70(2H,m), 6.76(1H,d), 7.06(1H,d), 7.19-7.32(3H,m), 7.60(1H,dd), 8.47(1H,dd), 8.63(1H,s).

MS  $m/z$ : 475(M+1)

### [0317]

実施例197 - 5-クロロ-1'-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-メトキシエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペラジン]

表題化合物は、実施例44の生成物を実施例196の生成物に換える以外は実施例175の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.69-1.74(2H,m), 1.83-1.94(2H,m), 2.31-2.76(8H,m), 3.45(3H,s), 3.72-3.75(2H,m), 4.08-4.11(2H,m), 5.00(2H,s), 5.28(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.74-6.82(2H,m), 6.89(1H,d), 7.04(1H,d), 7.17-7.28(3H,m), 7.57(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS  $m/z$ : (M+1)

### [0318]

実施例198 -

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-ジメチルアミノカルボニル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例133の生成物を実施例118の生成物に換える以外は実施例134の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-1.70(2H,m), 1.99-2.09(3H,m), 2.32-2.69(8H,m), 2.17(3H,s), 5.35(2H,brs), 6.15(1H,t), 6.82(1H,d), 7.19(1H,dd), 7.28-7.46(6H,m), 7.58(1H,dd), 8.49(1H,dd).

## 【0319】

## 実施例199

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(2-(1-ヒドロキシ-2-メチル)プロピル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピン[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

メタノール(5ml)中の実施例138の生成物(500mg)の溶液に、ホウ化水素ナトリウム(330mg)を加え、この混合液を1時間還流まで熱した。この反応液を減圧下で蒸留除去した。水および酢酸エチルをこの残渣に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去し、残渣をクロロホルム-メタノール(10:1)で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物(440mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26(6H,s), 1.66-1.70(2H,m), 1.79(1H,brs), 2.00-2.08(2H,m), 2.37-2.70(9H,m), 3.58(2H,s), 5.30(2H,brs), 6.05(1H,t), 6.75-6.84(2H,m), 6.91(1H,d), 7.26-7.44(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 535(M+1)

## 【0320】

## 実施例200

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(1-(2-メチル-2-ヒドロキシ)プロピル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピン[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

テトラヒドロフラン(5ml)中の実施例48の生成物(500mg)の溶液に、0℃にて0.95M 臭化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液(3.8ml)を加え、この混合液を室温で20分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルをこの反応液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムを乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去し、残渣をクロロホルム-メタノール(10:1)で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物(360mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34(6H,s), 1.58(1H,brs), 1.66-1.71(2H,m), 1.99-2.10(2

H,m), 2.25(1H,brs), 2.36-2.71(8H,m), 3.77(2H,s), 5.28(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.74-6.86(3H,m), 7.24-7.44(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 535(M+1)

{0321}

#### 実施例203

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(2-エトキシ)エチルオキシ)-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン]プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルを臭化2-エトキシエチルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.24(3H,t), 1.66-1.75(3H,m), 2.00-2.11(2H,m), 2.36-2.71(8H,m), 3.59(2H,q), 3.71-3.75(2H,m), 4.07-4.11(2H,m), 5.27(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.75-6.91(3H,m), 7.23-7.44(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.48(1H,dd).

MS m/z: 535(M+1)

{0322}

#### 実施例205

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-(2,3-ジヒドロ)プロピルオキシ)[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン]プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルをグリシドールに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-1.75(2H,m), 2.00-2.11(2H,m), 2.36-2.71(8H,m), 3.62-3.76(2H,m), 3.94-4.02(4H,m), 4.21(2H,brs), 5.27(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.76-6.86(3H,m), 7.23-7.44(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.48(1H,dd).

MS m/z: 537(M+1)

{0323}

#### 実施例211

1-[3-(7-(1-カルバモイル-1-メチル)エチルオキシ)-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン]プロ



ビル] -4- (4-クロロフェニル) ビペリジン-4-オール

表題化合物は、塩化水素ジメチルアミンを水酸化アンモニウムに換える以外は実施例176の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50(6H,s), 1.67-1.72(2H,m), 1.96-2.09(3H,m), 2.36-2.70(8H,m), 5.30(2H,brs), 5.70(1H,brs), 6.05(1H,t), 6.75-6.90(4H,m), 7.25-7.44(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 548(M+1)

{0324}

実施例212

4- (4-クロロフェニル) -1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7- (1-メチルアミノカルボニル-1-メチル) エチルオキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ビペリジン-4-オール

表題化合物は、塩化水素ジメチルアミンをメチルアミンに換える以外は実施例176の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47(6H,s), 1.67-1.72(2H,m), 1.96-2.09(2H,m), 2.20(1H,brs), 2.36-2.70(8H,m), 2.87(3H,d), 5.29(2H,brs), 6.04(1H,t), 6.72-6.86(4H,m), 7.27-7.44(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.47(1H,dd).

MS m/z: 562(M+1)

{0325}

実施例215

4- (4-クロロフェニル) -1- [3- (7- (2-ジメチルアミノカルボキシ) エチニル-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ビペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例133の生成物を実施例172の生成物に換える以外は実施例134の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.63-1.71(3H,m), 1.98-2.10(2H,m), 2.35-2.72(8H,m), 3.07(3H,s), 3.17(3H,s), 5.36(2H,brs), 6.16(1H,t), 6.76(1H,d), 6.84(1H,d), 7.28-7.45(7H,m), 7.59-7.65(2H,m), 8.52(1H,dd).

MS m/z: 544(M+1)

## 【0326】

## 実施例218

1-[3-(7-(2-カルボモイル)エチル-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例133の生成物を実施例123の生成物に換える以外は実施例181の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.90(3H,m), 2.10-2.22(2H,m), 2.40-2.80(10H,m), 2.91(2H,t), 5.31-5.46(4H,m), 6.11(1H,t), 6.78(1H,d), 7.01(1H,dd), 7.16(1H,d), 7.28-7.46(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 518(M+1)

## 【0327】

実施例234 - 1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(インドール-3-イル)-ピペリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(インドール-3-イル)-ピペリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。このピペリジンを J. Med. Chem. 36:4006-4014 (1993) にて記述されたのと同様の方法、続いて実施例58、工程3で記述された水素添加にて調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.93(2H,m), 1.94-2.28(4H,m), 2.34-2.70(4H,m), 2.81(1H,m), 2.96(2H,m), 3.78(3H,s), 5.28(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.70-7.42(8H,m), 7.53-7.72(2H,m), 8.28(1H,brs), 8.49(1H,m).

## 【0328】

実施例235 - 1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(インドール-3-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(インドール-3-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンに換える

以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。このビペリジンを J. Med. Chem. 36:4006-4014 (1993) にて記述されたのと同様の方法にて調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.35-2.77(8H,m), 3.06-3.26(2H,m), 3.78(3H,s), 5.29(2H,brs), 6.05-6.22(2H,m), 6.70-6.88(3H,m), 7.07-7.38(5H,m), 7.60(1H,dd), 7.87(1H,m), 8.42(1H,brs), 8.50(1H,m)。

#### 【0329】

実施例236 — 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(3-(エトキシカルボニル)プロピルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ビペリジン

表題化合物は、プロモ酢酸エチルを4-プロモ酢酸エチルに換える以外は実施例153の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26(3H,t), 1.56-1.85(4H,m), 2.01(2H,dt), 2.09(2H,quint), 2.30-2.60(7H,m), 2.93(2H,m), 3.98(2H,t), 4.15(2H,q), 5.28(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.68-6.86(3H,m), 7.07-7.33(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.50(1H,dd)。

MS m/z: 561(M+1)

#### 【0330】

実施例237 — 1-[3-(7-(3-カルボキシプロピル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)-ビペリジン

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例236の生成物に換える以外は実施例153の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.92-2.20(6H,m), 2.48(2H,t), 2.70-3.02(3H,m), 3.06-3.45(4H,m), 3.66(2H,m), 4.01(2H,t), 5.48(2H,brs), 6.36(1H,t), 6.85(2H,s), 7.00(1H,s), 7.20-7.40(4H,m), 8.11(1H,dd), 8.64(1H,d), 8.81(1H,d)。COOH シグナルは観察されなかった。

MS m/z: 533(M+1)

#### 【0331】

実施例242

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(5, 11-ジヒドロ-7-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例273の生成物に換える以外は実施例200の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58(6H, s), 1.65-1.70(3H, m), 1.93-2.21(2H, m), 2.28-2.73(8H, m), 5.32(2H, brs), 6.13(1H, t), 6.82(1H, d), 7.20-7.50(7H, m), 7.59(1H, dd), 8.50(1H, dd)

MS m/z: 505(M+1)

[0332]

実施例243

1-[3-(7-(1-カルボキシ-1-メチル)エチル-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

工程1

トルエン(30ml)中の実施例363、工程2(2.4g)の溶液に、-78℃にてDIBAL(1mol/Lトルエン溶液、9.2ml)を加え、混合液を0℃にて1時間、室温にて30分間攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。1N塩酸水溶液、飽和塩化ナトリウムおよび酢酸エチルをこの反応液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残液を酢酸エチル-ヘキサン(1:4)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、5-(3-プロモプロピリデン)-5, 11-ジヒドロ-7-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル[1]ベンゾオキセピノ[2m30b]ピリジン(2.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45(1H, s), 2.75(2H, q), 3.47(1H, t), 5.33(2H, brs), 6.04(1H, t), 6.87(1H, d), 7.09-7.14(2H, m), 7.30(1H, dd), 7.57(1H, dd), 8.53(1H, dd), 9.46(1H, s).

[0333]

## 工程 2

5- (3-プロポキシプロピル) - 7- (1-カルボキシ-1-メチル) エチル-5, 11-ジヒドロ-7- [1] ベンゾオキシセキノ [2, 3-b] ピリジンは、実施例 382、工程 1 の生成物を上記工程 1 の生成物に換える以外は実施例 382 の手順に従って調製した。

【0334】

## 工程 3

表題化合物は、実施例 44、工程 1 の生成物を工程 2 の生成物に換える以外は実施例 44、工程 2 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.46(6H, s), 1.63-1.84(2H, m), 2.17-2.37(4H, m), 2.37-2.53(4H, m), 3.20-3.43(2H, m), 4.83(1H, s), 5.23(2H, brs), 6.13(1H, t), 6.76(1H, d), 7.16(1H, dd), 7.25(1H, d), 7.35(2H, d), 7.42-7.48(3H, m), 7.76(1H, dd), 8.50(1H, dd).

MS m/z: 533(M+1)

【0335】

実施例 248 - 1' - [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキシセキノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] - 6-メチルスビロ [4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4, 4'-ビペリジン] - 2 (1H) -オン

表題化合物は、4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシビペリジンを 6-メチルスビロ [4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4, 4'-ビペリジン] - 2 (1H) -オンに換える以外は実施例 45、工程 3 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.99-2.06(2H, m), 2.29(3H, s), 2.32-2.69(10H, m), 3.77(3H, s), 5.27(2H, brs), 6.08(1H, t), 6.69-6.83(4H, m), 6.94(1H, s), 7.02(1H, d), 7.25(1H, dd), 7.55(1H, dd), 8.48(1H, dd), 8.56(1H, s).

MS m/z: 498(M+1)

【0336】

実施例 249 - 5- (4-クロロフェニル) - 1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキシセキノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリ

デン) プロピル] - 4, 6-ジオキサザカン

5- (4-クロロフェニル) - 1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] - 4, 6-ジアザシクロオクタールアミン

#### 工程1

5- (3- (N, N'-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ) プロピリデン) - 5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジンは、4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジンをジエタノールアミンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.46(2H,m), 2.84(4H,t), 2.98(2H,m), 3.67(4H,t), 3.75(3H,s), 5.20(2H,brs), 6.16(1H,t), 6.68-6.80(2H,m), 6.87(1H,d), 7.46(1H,dd), 7.81(1H,dd), 8.45(1H,dd).

[0337]

#### 工程2

1, 2-ジクロロエタン (60 ml) 中の工程1の生成物 (78 mg) および 4-クロロベンズアルデヒドジメチルアセタール (0.1 ml) の混合液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (5 mg) を室温にて加え、この混合液を12時間還流にて攪拌した。ジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を冷却した反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去し、残渣をジクロロメタン-メタノール (20:1) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、表題化合物 (40 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.35(2H,m), 2.64-2.94(4H, m), 3.52-3.68(2H, m), 3.78(3H,s), 3.72-3.90(2H,m), 5.27(2H,brs), 5.66(1H,s), 6.08(1H,t), 6.68-6.88(3H,m), 7.18-7.46(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.50(1H,dd).

[0338]

#### 実施例262

##### 工程1

無水THF (10 mL) 中の4-オキソホモピペリジン・HCl (0.6 g、

4. 05 mmol)、 $K_2CO_3$  (0.615 g、4.46 mmol) の冷 (0℃) 攪拌溶液に、エチルクロロホルメート (0.44 mL、4.05 mmol) を滴下して加える。この反応液を RT にて 2 時間暖め、次いで  $H_2O$  にてクエンチし、 $EtOAc$  にて抽出し、有機層を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。純粋な 1-エチルカルボニル-4-オキノホモペリジンをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを介して単離した。

#### 【0339】

##### 工程 2

アルゴン下、無水 THF (50 mL) 中の 1-エチルカルボニル-4-オキノホモペリジン (1.42 g、6.07 mmol) の冷 (0℃) 攪拌溶液に、ジエチルエーテル (10 mL、10 mmol) 中の 1.0 mM 臭化 4-クロロフェニルマグネシウムを滴下して加えることができる。この反応液を RT にて 2 時間暖め、次いで飽和  $NH_4Cl$  水溶液 (95 mL) にてクエンチできる。次いでこの反応混合液を  $EtOAc$  (2×50 mL) にて抽出でき、有機層を合わせ、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させる。純粋な 1-エトキシカルボニル-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシホモペリジン (2.1 g、96%) は、50%  $EtOAc$ /ヘキサンで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを介して単離できる。

#### 【0340】

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシホモペリジンは、1-エトキシカルボニル-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシホモペリジンを THF、メタノールまたはエタノールのような溶媒中の、 $LiOH$  のような求核性水酸化物等価物と反応させることで調製できる。溶媒の除去により、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシホモペリジンを得られる。

#### 【0341】

##### 工程 4

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシペリジンを 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシホモペリジンに換える以外は実施例 44 の手順に従って、化合物を調製した。

## 【0342】

## 実施例253および254

## 工程1

無水 $t$ -BuOH/ $H_2O$  (1:1、10 mL) 中の4-オキソホモベリジン・HCl (1.2 g、8.05 mmol)、NaOH (0.68 g、16.9 mmol) の攪拌溶液に、二炭酸 $t$ -ブチル (1.93 mL、8.9 mmol) を滴下して加えた。この反応液をRTにて一晩攪拌し、EtOAc (2×10 mL) にて抽出し、有機層を分離した。この有機層を $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、吸引下濃縮した。純粋な1- $t$ -ブトキシカルボニル-4-オキソホモベリジン (1.42 g、84%) を、50% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを介して単離した。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 4.44 (9H, s), 1.72–1.84 (2H, m), 2.60–2.65 (4H, m), 3.55–3.61 (4H, m).

## 【0343】

## 工程2

アルゴン下、無水THF (50 mL) 中の1- $t$ -ブトキシカルボニル-4-オキソホモベリジン (1.42 g、6.07 mmol) の冷(0℃) 攪拌溶液に、ジエチルエーテル (10 mL、10 mmol) 中の1.0M 臭化4-クロロフェニルマグネシウムを滴下して加えた。この反応液をRTにて2時間暖め、次いで飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (5 mL) にてクエンチした。この反応混合液をEtOAc (2×50 mL) で抽出し、有機層を合わせ、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。純粋な1- $t$ -ブトキシカルボニル-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシホモベリジン (2.1 g、96%) を、50% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを介して単離した。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.43 (9H, s), 1.61–2.22 (6H, m), 3.21–3.03 (2H, m), 3.48–3.82 (2H, m).

## 【0344】

## 工程3

$CH_2Cl_2$  (48 mL) 中のRTでの1- $t$ -ブトキシカルボニル-4-



4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシホモピペリジン (2.1 g) の攪拌溶液に、TFA (2.0 mL) を加えた。この反応液をRTにて2時間攪拌した。過剰の溶媒およびTFAを除去して、3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロホモピペリジンおよび3-(4-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロホモピペリジンの1:1混合物、2.0 g (92%収率) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD, 異性体 A) δ 2.01-2.11 (2H, m, 4), 2.60-2.71 (2H, m, 5), 2.81-2.92 (2H, m, 4), 2.83-3.05 (2H, m, 5), 3.66-3.92 (4H, m, 5), 6.16-6.21 (1H, t, 5). <sup>1</sup>H-NMR (MeOD, 異性体 B) 3.44-3.56 (2H, m, 4), 3.88-3.97 (2H, m, 4), 6.01-6.12 (1H, t, 4), 7.32-7.44 (1H, t, 4).

【0345】

#### 工程4

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを3-(4-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロホモピペリジンおよび3-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロホモピペリジンに換える以外は実施例44の手順に従って、化合物を調製した。

【0346】

#### 実施例255

1-(4-クロロフェニル)-4-[3-(5,11-ジヒドロ-7-ヒドロキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペラジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを1-(4-クロロフェニル)ピペラジンに換える以外は実施例44、工程2の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.30-2.34(2H,m), 2.49-2.57(2H,m), 2.68(2H,t), 3.06(2H,s), 3.58(2H,t), 5.12(2H,brs), 6.06(2H,t), 6.57-6.69(3H,m), 7.35-7.71(5H,m), 7.72(1H,dd), 8.48(1H,dd).

【0347】

#### 実施例256

1-(4-クロロフェニル)-4-[3-(5,11-ジヒドロ-7-ヒドロキシ

シ [1] ベンゾオキシセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン} プロビル  
ホモビペラジン

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペラジンを1-(4-クロロフェニル)ホモビペラジンに換える以外は実施例44、工程2の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.89(2H,brs), 2.27-2.35(2H,m), 2.51-2.70(6H,m), 3.37-3.53(4H,m), 5.23(2H,brs), 5.98(1H,t), 6.48-6.74(6H,m), 7.05-7.26(2H,m), 7.52(1H,dd), 8.45(1H,dd).

MS  $m/z$ : 462(M+1)

【0348】

実施例260

3-(4-クロロフェニル)-8-[3-(5,11-ジヒドロ-7-ヒドロキシ[1]ベンゾオキシセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロビル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペラジンを3-(4-クロロフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オールに換える以外は実施例44、工程2の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-2.10(4H,m), 2.1-2.7(8H,m), 3.32(2H,bs), 3.78(3H,s), 5.24(2H,bs), 6.10(1H,dd), 6.70-6.90(3H,m), 7.15-7.31(3H,m), 7.45(bd,2H), 7.64(dd,1H), 8.46(dd,1H).

MS  $m/z$ : 503(M+1)

【0349】

実施例261

1-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-ヒドロキシ[1]ベンゾオキシセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロビル]スピロ[5-クロロ-1,3-ベンゾジオキサソレー-2,4'-ビペラジン]

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペラジンをスピロ[5-クロロ-1,3-ベンゾジオキサソレー-2,4'-ビペラジン]に換える以外は実施例44、工程2の手順に従って調製した (Journal of

Medicinal Chemistry, 1995, 38, 2009-2017)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.78-2.02(4H, m), 2.18-2.63(8H, m), 4.97-5.27(2H, br s), 6.06(1H, t), 6.58-6.67(3H, m), 6.79-6.87(2H, m), 6.99(1H, d), 7.42(1H, dd), 7.72(1H, dd), 8.49(1H, dd), 9.07(1H, s)。

【0350】

#### 実施例262

ヨウ化1-〔3-(7-(1-カルバモイル-1-メチル)エチルオキシ-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジニウム

アセトニトリル(1.2ml)中の実施例211の生成物(330mg)の溶液に、ヨードメタン(0.07ml)を加え、この反応混合液を室温にて2時間攪拌した。沈殿物を濾過し、アセトニトリルで洗浄して、表題化合物(250mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.39(6H, s), 1.65-1.85(2H, m), 2.20-2.64(4H, m), 3.09(3H, s), 3.30-3.65(6H, m), 5.20(2H, m), 5.61(1H, s), 6.01(1H, t), 6.75-6.92(3H, m), 7.27(1H, s), 7.38-7.64(6H, m), 7.83(1H, dd), 8.56(1H, dd)。

MS  $m/z$ : 562[(M-T)+]

【0351】

#### 実施例263

4-(4-クロロフェニル)-1-〔3-(7-ジエチルアミノカルボニルメチルオキシ-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、塩酸ジメチルアミンをジメチルアミンに換える以外は実施例134の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67-1.72(2H, m), 1.99-2.10(2H, m), 2.36-2.70(9H, m), 2.89(3H, d), 4.45(2H, s), 5.28(2H, brs), 6.08(1H, t), 6.66(1H, brs), 6.73-6.84(3H, m), 7.25-7.45(5H, m), 7.58(1H, dd), 8.47(1H, dd)。

MS m/z: 534(M+1)

{ 0 3 5 2 }

#### 実施例 268

4- (4-クロロフェニル) -1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7-メチルアミノカルボニル [1] -ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール

表題化合物は、塩酸ジメチルアミンをメチルアミンに換える以外は実施例 198 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.75-1.80(2H, m), 2.38-2.50(2H, m), 2.63-2.73(2H, m), 2.78(3H, d), 3.17-3.50(6H, m), 5.38(2H, brs), 6.36(1H, t), 6.87(1H, d), 7.41-7.50(4H, m), 7.55-7.99(4H, m), 8.48-8.50(1H, m), 8.61(1H, dd).

MS m/z: 504(M+1)

{ 0 3 5 3 }

#### 実施例 269

1- [3- (7-カルボミール-5, 11-ジヒドロ [1] -ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] -4- (4-クロロフェニル) ピペリジン-4-オール

表題化合物は、塩化水素ジメチルアミンを水酸化アンモニウムに換える以外は実施例 198 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67-1.79(2H, m), 2.01-2.10(2H, m), 2.17-2.71(8H, m), 5.38(2H, brs), 6.21(1H, t), 6.85(1H, d), 7.27-7.57(9H, m), 7.90(1H, dd), 8.50(1H, dd).

MS m/z: 490(M+1)

{ 0 3 5 4 }

#### 実施例 270

4- (4-クロロフェニル) -1- [3- (7-ジエチルアミノカルボニル-5, 11-ジヒドロ [1] -ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール

表題化合物は、塩化水素ジメチルアミンをジエチルアミンに換える以外は実施

例198の手順に従って調製した。

MS m/z: 546(M+1)

[0355]

#### 実施例273

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(メトキシカルボニル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

メタノール(100ml)およびジメチルホルムアミド(150ml)中の実施例169(15.0g)、炭酸水素パラジウム(II)(170mg)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(310mg)、およびトリエチルアミン(7.0ml)の混合液を、5分間一酸化炭素で浄化し、一酸化炭素バルーン下で70℃にて8時間撹拌した。反応混合液を減圧下で蒸留除去した。残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、表題化合物(13.1g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45-1.80 (3H,m), 1.90-2.15 (2H,m), 2.28-2.48 (4H,m), 2.50-2.75 (4H,m), 3.89(3H,s), 5.25-5.50(2H,m), 6.20(1H,dd), 6.85(1H,d), 7.20-7.37(3H,m), 7.42(2H,d), 7.58(1H,d), 7.80(1H,dd), 8.01(1H,dd), 8.52(1H,dd).

MS m/z: 505(M+1)

[0356]

#### 実施例274

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-ヒドロキシメチル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

テトラヒドロフラン(100ml)中の実施例273の生成物(2.0g)の水溶液に水素化リチウムアルミニウム(300mg)を加え、この反応混合液を室温にて12時間撹拌した。反応混合液を0℃まで冷却した後に、水(0.3

ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.3ml)および水(0.9ml)を加えた。この反応混合液を濾過し、濾液を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水中28%アンモニア=100:5:1)にて精製して、表題化合物(1.6g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.71(3H,m), 1.95-2.25(2H,m), 2.34-2.70(8H,m), 4.62(2H,s), 5.20-5.45(2H,brs), 6.13(1H,t), 6.84(1H,d), 7.16(1H,dd), 7.23-7.43(6H,m), 7.58(1H,dd), 8.51(1H,dd)。

MS m/z: 477(M+1)

【0357】

実施例275

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-ブロピルアミノ)メチル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

テトラヒドロフラン(6ml)中の実施例314の生成物(300mg)および1-ブロピルアミン(0.26ml)の溶液に、酢酸(0.36ml)を加え、この反応混合液を60℃にて30分間攪拌した。次いでこの反応液にトリアセトキシボロヒドリド(670mg)を0℃にて加え、室温にて1.5時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム、水およびクロロホルムをこの反応液に加えた。有機層を抽出し、炭酸カリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸留除去した。残渣を酢酸エチルで再結晶化し、表題化合物(130mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92(3H,t), 1.49-1.70(6H,m), 1.98(2H,m), 2.34-2.42(4H,m), 2.51-2.70(6H,m), 3.71(2H,s), 5.32(2H,brs), 6.12(1H,t), 6.81(1H,d), 7.11(1H,dd), 7.25-7.45(6H,m), 7.57(1H,dd), 8.49(1H,dd)。

MS m/z: 518(M+1)

【0358】

実施例276

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ブロピルアミノ)メチル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]

ピリジン-5-イリデン) プロピル] ビペリジン-4-オール

表題化合物は、1-プロピルアミンを3-アミノ-1-プロパノールに換える以外は実施例275の手順に従って調製した。

MS m/z: 534(M+1)

【0359】

実施例277

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-ビペリジノ)メチル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ビペリジン-4-オール

表題化合物は、1-プロピルアミンをビペリジンに換える以外は実施例275の手順に従って調製した。

MS m/z: 544(M+1)

【0360】

実施例278

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(4-モルホリノ)メチル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ビペリジン-4-オール

表題化合物は、1-プロピルアミンをモルホリンに換える以外は実施例275の手順に従って調製した。

MS m/z: 546(M+1)

【0361】

実施例279

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-ピロリジノ)メチル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ビペリジン-4-オール

表題化合物は、1-プロピルアミンを4-アミノピクル酸に換える以外は実施例275の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70-1.75(2H,m), 1.98(2H,m), 2.12-2.23(2H,m), 2.40-2.86(10H,m), 3.27(2H,t), 4.36(2H,s), 5.29(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.80(1H,d),

7.04(1H,dd), 7.19(1H,d), 7.28-7.32(3H,m), 7.50(1H,t), 7.61(1H,dd), 8.51(1H,dd).

MS m/z: 544(M+1)

[0362]

実施例280

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-ヒドロキシ)メチル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例の生成物を実施例274の生成物に換える以外は実施例273の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.70(4H,m), 2.01-2.12(2H,m), 2.37-2.70(8H,m), 2.81(2H,t), 3.84(2H,t), 5.31(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.81(1H,d), 7.03(1H,dd), 7.15(1H,d), 7.26-7.43(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 491(M+1)

[0363]

実施例281

1-[3-(7-カルバモイルメチル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)-ピペリジン-4-オール

表題化合物は、塩化水素ジメチルアミンを水酸化アンモニウムに換える以外は実施例122の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.70(2H,m), 1.98-2.06(2H,m), 2.27-2.70(9H,m), 3.46(2H,s), 5.30(2H,brs), 5.74(1H,brs), 6.04(1H,brs), 6.09(1H,t), 6.79(1H,d), 7.02(1H,dd), 7.18-7.41(6H,m), 7.54(1H,dd), 8.43(1H,dd).

MS m/z: 504(M+1)

[0364]

実施例288

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(2-エトキシカルボキシ)エチル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5



ーイリデン) プロピル] ビペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例164の生成物を実施例310の生成物に換える以外は実施例165の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.23(3H,t), 1.63-1.71(3H,m), 1.98-2.10(2H,m), 2.35-2.71(10H,m), 2.89(2H,t), 4.13(2H,q), 5.31(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.78(1H,d), 7.00(1H,dd), 7.12(1H,d), 7.26-7.44(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 548(M+1)

[0365]

実施例289

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(1-(3-ヒドロキシ)プロピル)-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ビペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例288の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.45-1.50(2H,m), 1.66-1.80(4H,m), 2.26-2.57(10H,m), 3.41(2H,q), 4.46(1H,t), 4.83(1H,s), 5.23(2H,brs), 6.14(1H,t), 6.71(1H,d), 7.01(1H,dd), 7.13(1H,d), 7.34-7.48(5H,m), 7.72(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 505(M+1)

[0366]

実施例290

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2,3-ジヒドロキシ)プロピル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ビペリジン-4-オール

テトラヒドロフラン(70ml)および水(14ml)中の実施例170の生成物(6.9g)の溶液に、0℃にて酸化N-メチルモノホリン(1.7g)および四酸化オスミウムを加え、この混合液を室温にて3時間攪拌した。酢酸エチルをこの反応液に加え、水層を分離した。クロロホルム-イソプロパノール(4:1)をこの水層に加え、有機層を抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去して、表題化合物(7.0g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65–1.73(2H,m), 1.95–2.10(2H,m), 2.30–2.75(13H,m), 3.45–3.50(1H,m), 3.60–3.65(1H,m), 3.83–3.90(1H,m), 5.28(2H,brs), 6.06(1H,t), 6.84(1H,d), 7.03(1H,dd), 7.15(1H,d), 7.26–7.43(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS  $m/z$ : 521(M+1)

【0367】

#### 実施例291

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-フェニル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、アリルトリプチルスズをフェニルトリプチルスズに換える以外は実施例170の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.84–1.92(2H,m), 2.85–3.40(10H,m), 5.33(2H,brs), 6.05(1H,t), 6.95(1H,d), 7.30–7.58(12H,m), 7.63–7.66(1H,m), 8.56–8.58(1H,m).

MS  $m/z$ : 523(M+1)

【0368】

#### 実施例292

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(2-フリル)-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、アリルトリプチルスズをエチル(2-フリル)トリプチルスズに換える以外は実施例170の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70–1.80(3H,m), 1.97–2.16(2H,m), 2.3–2.8(8H,m), 5.36(2H,m), 6.19(1H,t), 6.45(1H,dd), 6.55(1H,d), 6.87(1H,d), 7.20–7.50(7H,m), 7.60–7.65(2H,m), 8.52(1H,dd).

MS  $m/z$ : 513(M+1)

【0369】

実施例293 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-エトキシカ

ルポニルアミノ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ビリジン-5-イリデン] プロピル] ビベリジン-4-オール

実施例118の生成物(490mg)およびジフェニルホスホン酸アジド(0.28ml)の混合液を110℃にて30分間撹拌した。混合液を冷却した後、トリエチルアミン(0.14ml)およびエタノール(5ml)を加え、この反応混合液を8時間還流まで熱した。反応混合液を酢酸エチルにて希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=10：1)にて精製し、表題化合物(210mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31(3H,t), 1.65-1.70(2H,m), 2.01-2.09(2H,m), 2.36-2.70(8H,m), 4.21(2H,q), 5.30(2H,brs), 6.13(1H,t), 6.46(1H,brs), 6.80(1H,d), 7.02(1H,dd), 7.28-7.50(6H,m), 7.57(1H,dd), 8.50(1H,dd).

MS  $m/z$ : 534(M+H)

[0370]

実施例294

1-[ビス(エトキシカルボニルメチル)メトキシ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ビリジン-5-イリデン] プロピル]-4-(4-クロロフェニル)-ビベリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルをプロモマロン酸ジエチルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30(3H,t), 1.66-1.71(2H,m), 1.98-2.09(2H,m), 2.35-2.69(9H,m), 4.30(2H,q), 5.14(1H,s), 5.26(2H,brs), 6.10(1H,t), 6.78(2H,d), 7.00(1H,t), 7.26-7.45(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.43(1H,dd).

MS  $m/z$ : 621(M+1)

[0371]

実施例295

1-[1, 1-ビス(エトキシカルボニルメチル)エチルオキシ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ビリジン-5-イリデン] プロピル]

ル] - 4 - (4-クロロフェニル) - ビバリジン - 4 - オール

表題化合物は、ヨウ化エチルを2-ブromo-2-メチルマロン酸ジエチルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27(6H,t), 1.65-1.70(5H,m), 1.99-2.08(3H,m), 2.31-2.69(8H,m), 4.28(4H,q), 5.27(2H,brs), 6.06(1H,t), 6.72(1H,d), 6.80(1H,dd), 7.00(1H,d), 7.27-7.45(5H,m), 7.56(1H,dd), 8.46(1H,dd).

[0372]

実施例296

4 - (4-クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11-ジヒドロ-7 - (2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル) エチルオキシ [1] ペンゾキシセビノ [2, 3-b] ビリジン-5-イリデン) プロピル] ビバリジン - 4 - オール

表題化合物は、実施例138の生成物を実施例294の生成物に換える以外は実施例199の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70-1.75(2H,m), 2.10-2.80(11H,m), 3.90(4H,d), 4.36(1H,quint), 5.28(2H,brs), 6.13(1H,t), 6.71-6.87(2H,m), 7.00(1H,d), 7.29-7.45(5H,m), 7.58(1H,dd), 8.51(1H,dd).

MS m/z: 537(M+1)

[0373]

実施例297

1 - [1, 1-ビス (ヒドロキシメチル) エチルオキシ-5, 11-ジヒドロ [1] ペンゾキシセビノ [2, 3-b] ビリジン-5-イリデン) プロピル] - 4 - (4-クロロフェニル) - ビバリジン - 4 - オール

表題化合物は、実施例138の生成物を実施例295の生成物に換える以外は実施例199の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.09(3H,s), 1.66-1.71(2H,m), 1.90-2.10(3H,m), 2.37-2.75(8H,m), 3.72-3.82(4H,m), 5.29(2H,brs), 6.05(1H,t), 6.77(1H,d), 6.88(1H,dd), 7.03(1H,d), 7.26-7.43(5H,m), 7.56(1H,dd), 8.48(1H,dd).

MS m/z: 551(M+1)

[0374]

## 実施例299

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(5-エトキシカルボニルプロピル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルを4-プロモ酪酸エチルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.24(3H, t), 1.65-1.69(2H, m), 1.96-2.12(4H, m), 2.26-2.67(10H, m), 3.96(2H, t), 4.12(2H, q), 5.24(2H, brs), 6.08(1H, t), 6.70-6.83(3H, m), 7.21-7.59(6H, m), 8.39(1H, dd).

【0375】

## 実施例300

1-[3-(7-(3-カルボキシ-1-プロピル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例299の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.41-1.95(2H, m), 1.41-1.95(4H, m), 2.20-2.72(10H, m), 3.95(2H, t), 5.18(2H, brs), 6.17(1H, t), 6.72-6.84(3H, m), 7.36-7.48(5H, m), 7.77(1H, dd), 8.50(1H, dd).

MS m/z: 549(M+1)

【0376】

## 実施例301

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(4-メトキシカルボニルフェニル)メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルを4-プロモメチル安息香酸メチルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-1.70(2H, m), 1.93-2.09(3H, m), 2.37-2.70(8H, m), 3.91(3H, s), 5.09(2H, s), 5.27(2H, brs), 6.06(1H, t), 6.80-6.91(3H, m), 7

.24-7.60(8H, m), 8.01-8.07(2H, m), 8.47(1H, dd).

【0377】

#### 実施例302

1-[3-(7-(3-カルボキシフェニル)メトキシ-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例301の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.44-1.49(2H, m), 1.67-1.87(2H, m), 2.26-2.56(8H, m), 4.85(1H, brs), 5.15-5.25(4H, m), 6.17(1H, t), 6.72-6.95(3H, m), 7.30-7.75(8H, m), 7.92-7.99(2H, m), 8.48(1H, dd).

MS m/z: 597(M+1)

【0378】

#### 実施例303

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-(1-ヒドロキシメチルシクロプロピル)メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

#### 工程1

1-[3-(7-(1-ベンゾイルオキシメチル)シクロプロピル)メトキシ-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オールは、ヨウ化エタールをシクロプロピルメチルメタンサルホン酸1-ベンゾイルオキシメチルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.70-0.81(4H, m), 1.65-1.70(3H, m), 1.98-2.07(2H, m), 2.35-2.70(8H, m), 3.91(2H, s), 4.39(2H, s), 5.25(2H, brs), 6.06(1H, t), 6.72-6.84(3H, m), 7.23-7.59(9H, m), 8.02-8.06(2H, m), 8.48(1H, dd).

【0379】

#### 工程2

表題化合物は、実施例48の生成物を工程1の生成物に換える以外は実施例1

33の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.62(4H,s), 1.67-1.72(2H,m), 1.96-2.06(2H,m), 2.34-2.69(8H,m), 3.39(1H,brs), 3.91(2H,s), 3.91(2H,s), 5.26(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.72-6.86(3H,M), 7.27-7.60(6H,m), 8.48(1H,dd)。

MS  $m/z$ : 547(M+1)

【0380】

実施例305

1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7- (2-ヒドロキシエチル) アミノカルボニル [1] ベンゾキシセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] -4- (4-クロロフェニル) ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ジメチルアミン塩酸塩を2-ヒドロキシエチルアミンに換える以外は実施例198の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-1.70(2H,m), 2.03-2.06(2H,m), 2.21(1H,d), 2.32-2.68(8H,m), 3.63(2H,dt), 3.83(2H,t), 5.37(2H,brs), 6.18(1H,t), 6.67(1H,brs), 7.25-7.54(7H,m), 7.86(1H,dd), 8.50(1H,dd)。

MS  $m/z$ : 534(M+1)

【0381】

実施例306

4- (4-クロロフェニル) -1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7- (1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチルオキシカルボニル [1] ベンゾキシセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール二塩酸塩

ジメチルホルムアミド (15 ml) 中の実施例118の生成物 (1.1 g) の溶液に、室温でヨウ化ナトリウム (0.17 g)、炭酸カリウム (0.38 g) および1-クロロエチル炭酸シクロヘキシル (J. Antibiotics, 1987, 40, 81) (0.57 g) を加えた。この混合液を70℃にて1時間攪拌した。水および酢酸エチルをこの反応混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:

メタノール=1(0.0:3)にて精製した。得られた油を酢酸エチル、4 N 塩酸にて溶解し、酢酸エチル溶液(0.8 ml)を加えた。沈殿物を濾過して、表題化合物(0.96 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.22-1.47(6H,m), 1.58(3H,d), 1.63-1.81(6H,m), 2.38-3.30(10H,m), 4.07-4.59(1H,m), 5.80(2H,brs), 6.28(1H,t), 6.87(1H, q), 6.97(1H,d), 7.40-7.49(4H,m), 7.64(1H,dd), 7.79(1H,dd), 7.96(1H,d), 8.03(1H,d), 8.65(1H,dd), 11.07(1H,brs).

MS m/z: 661[(M-2HCl)+1]

【0382】

#### 実施例307

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-エトキシカルボニルオキシ)エチルオキシカルボニル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、1-クロロエチル炭酸シクロヘキシルを1-クロロエチル炭酸エチルに換える以外は実施例307の手順に従って調製した。

MS m/z: 607(M+1)

【0383】

#### 実施例308

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(5-ヒドロキシフラン-2-イル)[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

#### 工程1

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(5-ホルミルフラン-2-イル)[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オールは、アリルトリブチルスズを(5-ホルミルフラン-2-イル)トリブチルスズに換える以外は実施例170の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-1.80(2H,m), 1.89-2.12(2H,m), 2.20-2.75(8H,m), 5.28(2H,brs), 6.16(1H,t), 6.69(1H,d), 6.84(1H,d), 7.22-7.55(8H,m), 7.76(1H,



d), 8.42(1H,dd), 9.52(1H,s).

{0384}

## 工程2

表題化合物は、実施例130の生成物を工程1の生成物に換える以外は実施例199の方法に従って調製した。

MS m/z: 543(M+1)

{0385}

## 実施例309

1-[3-(7-(5-カルボキシフラン-2-イル)-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例382、工程1の生成物を実施例307、工程1の生成物に換える以外は実施例382の手順に従って調製した。

MS m/z: 557(M+1)

{0386}

## 実施例310

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(2-エトキシカルボキシ)エチル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、アクリル酸n-ブチルをアクリル酸エチルに換える以外は実施例171の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33(3H,t), 1.63-1.71(3H,m), 1.98-2.10(2H,m), 2.35-2.72(8H,m), 4.25(2H,q), 5.36(2H,brs), 6.10(1H,t), 6.33(1H,d), 6.85(1H,d), 7.22-7.44(7H,m), 7.58-7.65(2H,m), 8.53(1H,dd).

{0387}

## 実施例311

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(1-(2-エチル-2-ヒドロキシ)ブチル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、臭化エチルマグネシウムを臭化メチルマグネシウムに換える以外は実施例200の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93(6H,t), 1.60-1.70(6H,m), 1.95-2.10(3H,m), 2.36-2.70(8H,m), 3.79(2H,s), 5.28(2H,brs), 6.09(1H,t), 6.77-6.86(3H,m), 7.24-7.43(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.47(1H,dd).

MS  $m/z$ : 563( $M+1$ )

【0388】

実施例312

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(2-(3-ジメチル-3-ヒドロキシ)ブチル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例138の生成物に換える以外は実施例200の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22(6H,s), 1.32(6H,s), 1.66-1.71(2H,m), 1.99-2.10(2H,m), 2.35-2.85(9H,m), 3.77(2H,s), 5.28(2H,brs), 6.04(1H,t), 6.74-6.89(3H,m), 7.26-7.43(5H,m), 7.57(1H,dd), 8.44(1H,dd).

MS  $m/z$ : 563( $M+1$ )

【0389】

実施例313

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-オキソプロピル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルをクロロアセトンに換える以外は実施例146の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62-1.71(3H,m), 1.99-2.10(2H,m), 2.27(3H,s), 2.35-2.70(8H,m), 4.51(2H,s), 5.28(2H,brs), 6.08(1H,t), 6.70-6.84(3H,m), 7.25-7.32(3H,m), 7.41-7.44(2H,m), 7.58(1H,dd), 8.50(1H,dd).

MS  $m/z$ : 519( $M+1$ )

【0390】

## 実施例314

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-ホルミル-5,11-ジヒドロ  
[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピ  
ベリジン-4-オール

塩化メチレン(200ml)中の実施例274の生成物(1.0g)の溶液に、  
酸化マンガン(IV)(3.0g)を加え、この懸濁液を室温にて12時間攪  
拌した。反応混合液を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。溶媒を  
減圧下で蒸発させて、表題化合物(930mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.71-1.80(3H,m), 1.98-2.09(2H,m), 2.35-2.43(4H,m), 2.5  
3-2.69(4H,m), 5.30(2H,brs), 6.24(1H,t), 6.95(1H,d), 7.27-7.44(5H,m), 7.6  
1(1H,dd), 7.67(1H,dd), 7.85(1H,d), 8.54(1H,dd), 9.88(1H,s).

【0391】

## 実施例315

1-[3-(7-アセチル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2  
,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)  
ピベリジン-4-オール

## 工程1

ジクロロメタン(70ml)中の実施例53、工程1(7.9g)の溶液に、  
塩化アルミニウム(9.1g)および塩化アセチル(3.2ml)を加え、この  
混合液を0℃にて10分間攪拌した。反応混合液を氷中に注いだ。水層を酢酸エ  
チルにて抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシ  
ウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、酢酸エチル-ヘキ  
サン(1:2)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、7-アセ  
チル-5-(3-プロモプロピリデン)-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキ  
セピン[2,3-b]ピリジン(7.9g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.57(3H,s), 2.77(2H,m), 3.49(2H,t), 5.40(2H,brs), 6.  
16(1H,t), 6.88(1H,d), 8.33(1H,dd), 7.58(1H,dd), 7.77(1H,dd), 7.96(1H,d),  
8.56(1H,dd).

【0392】

## 工程2

表題化合物は、実施例44、工程1の生成物を工程1の生成物と変えて、実施例44、工程2の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52-1.79(2H,m), 1.93-2.11(2H,m), 2.27-2.49(4H,m), 2.49-2.60(5H,m), 2.60-2.73(2H,m), 5.40(2H,brs), 6.22(1H,t), 6.87(1H,d), 7.29-7.34(3H,m), 7.42(2H,d), 7.59(1H,dd), 7.75(1H,dd), 7.96(1H,d), 8.53(1H,dd).

MS  $m/z$ : 489(M+1)

【0393】

## 実施例316

RTでのTHF(10mL)中の実施例44の生成物(1.0mmol)および $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.5mmol)を含むフェノール攪拌溶液に、塩化N-ヘキシルカルバモイル(1.2mmol)を加えた。この反応液を24時間、還流にて攪拌した。過剰な溶媒を除去し、純粋な化合物を5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーを介して単離した。

MS  $m/z$ : (M+ 535)

【0394】

## 実施例317

RTでのTHF(10mL)中の実施例44の生成物(1.0mmol)および $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.5mmol)を含むフェノール攪拌溶液に、塩化モルホリノカルバモイル(1.2mmol)を加えた。この反応液を24時間、還流にて攪拌した。過剰な溶媒を除去し、純粋な化合物を5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーを介して単離した。

MS  $m/z$ : (M+ 577)

【0395】

## 実施例318

RTでのDMF中の実施例44の生成物(1.0mmol)を含むフェノール攪拌溶液に、 $\text{NaH}$ (1.5mmol)を加え、続いてイソシアン酸N-イソプロピル(1.5mmol)を加えた。この反応液を6時間60℃まで熱した。こ

の反応液を1.5当量の $H_2O$ でクエンチし、過剰なDMFを減圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラムに負荷し、5%  $MeOH/CH_2Cl_2$ にて溶出した。

MS m/z: (M+548)

【0396】

#### 実施例319

RTでのTHF(10mL)中の実施例44の生成物(1.0mmol)および $K_2CO_3$ (1.5mmol)を含むフェノール攪拌溶液に、塩化N-メチル-N-フェニルカルバモイル(1.2mmol)を加えた。この反応液を24時間、還流にて攪拌した。過剰な溶媒を除去し、純粋な化合物を5%  $MeOH/CH_2Cl_2$ で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーを介して単離した。

MS m/z: (M+597)

【0397】

#### 実施例320

RTでのDMF中の実施例44の生成物(1.0mmol)を含むフェノール攪拌溶液に、 $NaH$ (1.5mmol)を加え、続いてN-フェニルイソシアネート(1.5mmol)を加えた。この反応液を6時間、60℃まで熱した。この反応液を1.5当量の $H_2O$ でクエンチし、過剰なDMFを減圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラムにのせ、5%  $MeOH/CH_2Cl_2$ にて溶出した。

MS m/z: (M+583)

【0398】

#### 実施例321

RTでのDMF中の実施例44の生成物(1.0mmol)を含むフェノール攪拌溶液に、 $NaH$ (1.5mmol)を加え、続いてイソシアヌ酸N-(3-ピリジン)(1.5mmol)を加えた。この反応液を6時間60℃まで熱した。この反応液を1.5当量の $H_2O$ でクエンチし、過剰なDMFを減圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラムにのせ、5%  $MeOH/CH_2Cl_2$ にて溶出した。

MS m/z: (M+ 584)

【0399】

#### 実施例322

RTでのTHF (10 mL) 中の実施例44の生成物 (1.0 mmol) および  $K_2CO_3$  (1.5 mmol) を含むフェノール攪拌溶液に、塩化ビロジニルカルバモイル (1.2 mmol) を加えた。この反応液を24時間、還流にて攪拌した。過剰な溶媒を除去し、純粋な化合物を5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーを介して単離した。

MS m/z: (M+ 560)

【0400】

#### 実施例323

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(4-クロロフェニル)-4-シアノピペリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って、化合物を調製した。

MS m/z: (M+ 486).

【0401】

#### 実施例324

無水THF (5 mL) 中の実施例323 (0.50 g, 0.104 mmol) の冷 (0℃) 攪拌溶液に、水素化リチウムアルミニウム (8 mg, 0.21 mmol) を加えた。反応液を2時間、RTにて攪拌した。次いでこの反応液をH<sub>2</sub>O (0.21 mL)、15% KOH水溶液 (0.21 mL)、次いでH<sub>2</sub>O (0.21 mL) を注意深く加えてクエンチした。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。化合物を、10% メタノール/塩化メチレンで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを介して精製した。

MS m/z: (M+ 490).

【0402】

#### 実施例325

化合物は、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテルなどの溶媒中、トリフェニルホスフィン、水素化リチウムアルミニウム、ホウ化水素ナトリウムのよう

な還元剤で、5分間～72時間の反応時間にて、0℃～還流までの範囲の反応温度にて、実施例187のアジド基を還元することで得ることができる。

【0403】

実施例326

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシペリジンを実施例329、工程1～3にて提供された4-(4-クロロフェニル)-4-メチルペリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って、化合物を調製した。

MS m/z: (M+ 475)

【0404】

実施例328

工程1

N-ベンジル-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシペリジン： 図8a

無水DMF (10 mL) 中の商業的に入手可能である4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシペリジン (10 g, 47 mmol, 1) の攪拌溶液に、臭化ベンジル (5.6 mL, 47 mmol) および  $K_2CO_3$  (7.4 g, 94 mmol) を加え、RTにて一晩攪拌した。過剰な溶媒を減圧下で除去し、 $CH_2Cl_2$  (100 mL) 中に溶解し、 $H_2O$  (3×50 mL) にて洗淨した。有機層を分離し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、シリカゲルフラッシュカラム上にのせた。2% MeOH/ $CH_2Cl_2$  にて溶出して、2 gの2 (80% 収率) を、粘性液体として得た。

MS m/z: (M+ 303)

【0405】

工程2

N-ベンジル-4-(4-クロロフェニル)-4-フルオロペリジン： 図8a  
 $CH_2Cl_2$  (20 mL) 中の2 (10 g, 33 mmol) の冷 (-78℃) 溶液に、不活性雰囲気下でDAST (ジメチルアミノ硫黄三フッ化物, 5.3 mL, 39.8 mmol) をゆっくりと加えた。この反応液をさらに45分間、-78℃にて攪拌した。反応液を、重分量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっ

くり加えることで $-78^{\circ}\text{C}$ にてクエンチし、 $\text{pH} > 8$ にした。この反応により、出発物質が、フルオロピペリジン3および4—(4-クロロフェニル)テトラヒドロピペリジン4の1:1混合物に定量的に変換された。3および4の混合物(3、5 g、混合物、 $\sim 35\%$ 収率)を、 $2\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを介して精製した。この混合液はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにて分離できないことが分った。望んだ生成物を分離するために、3および4のこの混合物を四酸化オスミウム酸化にかけた。

#### 【0406】

アセト $\text{H}_2\text{O}$  (5:1, 10 mL) 中の3および4の混合物の攪拌溶液に、イソプロパノール (2.5 mol %, 1 mL) およびN-メチルモルホリン-N-オキシド (0.69 g, 6.56 mmol) 中の触媒量の $\text{OsO}_4$ を加えた。この反応液をRTにて一晚攪拌した。次いで反応液を蒸発乾固し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中に溶解し、 $\text{NaHCO}_3$ にて洗浄した。この反応により、望まない4の、5への脱水素となり、 $2\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ にて溶出したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにて副生成物より望んだフルオロピペリジン3 (1、0 g、55%収率)のきれいな分離となった。

MS m/z: (M+306)

#### 【0407】

##### 工程3

4—(4-クロロフェニル)—4-フルオロピペリジン: 図8a

1, 2-ジクロロエタン中の3 (1.07 g, 3.5 mmol) の冷 ( $0^{\circ}\text{C}$ ) 溶液に、1, 1-クロロエチルクロロホルメート (0.45 mL, 4.2 mmol) を加えた。次いでこの反応液を2時間、還流まで熱した。過剰の溶媒を除去し、残液を5 mL メタノール中に溶解した。この混合液を2時間還流し、過剰のメタノールを減圧下で除去した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ヘキサン (1:1) の添加による6の塩酸塩の沈殿、およびそれに続く濾過により、望んだ結晶生成物6 (80%, 0.70 g) の定量的分離となった。

MS m/z: (M+215)



【0408】

## 工程4

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシペリジンを経4-(4-クロロフェニル)-4-フルオロペリジンに換える以外は実施例44の手順に従って、化合物を調製した。

MS m/z: (M+ 466).

【0409】

## 実施例329

## 工程1

N-ベンジル-4-メチルペリジン：図8c

不活性雰囲気下、THF (39 mL, 54 mmol) 中の1.4 Mメチルリチウムの冷 (-78℃) 攪拌溶液に、N-ベンジル-4-オキソペリジン (1.5.1 g, 27 mmol) を加えた。この反応液を-78℃にて2時間攪拌した。この反応液を、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液をゆっくりと加えることでクエンチし、有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。純粋なメチルペリジン (2) を、5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを介して単離した。

MS m/z: (M+ 206)

【0410】

## 工程2

N-ベンジル-4-(4-クロロフェニル)-4-メチルペリジン：図8c

クロロベンゼン (10 mL, 過剰) およびメチルペリジン (0.42 g, 2.06 mmol, 2) を含むフラスコに、三塩化アルミニウム (1.65 mL, 12.4 mmol) を加えた。この反応液を還流まで24時間熱した。過剰のクロロベンゼンを減圧で除去して、純粋な3を、5% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを介して得た。

MS m/z: (M+ 300)

【0411】

## 工程3

4-(4-クロロフェニル)-4-メチルペリジン；図8c

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}$  中のN-ベンジル-4-(4-クロロフェニル)-4-メチルペリジン (3) (0.41 g, 1.4 mmol) の希 (0℃) 溶液に、1.1 当量のクロロ酢酸 1-クロロエチルを加えた。次いで反応混合液を 2 時間、還流まで熱した。過剰の溶媒を除去し、残渣をメタノール中に溶解した。混合液を 2 時間還流し、過剰のメタノールを減圧下で除去した。 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}$  の添加による塩酸塩 4 の沈殿、およびそれに続く濾過により、望んだ結晶生成物 4 の定量的単離となった。

MS m/z: (M<sup>+</sup> 210)

{0412}

工程 4

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシペリジンを 4-(4-クロロフェニル)-4-メチルペリジンに換える以外は実施例 4 4、工程 2 の手順に従って、化合物を調製した。

MS m/z: (M<sup>+</sup> 461)

{0413}

実施例 3 3 0

実施例 4 4 の結果生成物を実施例 3 2 9 の結果生成物に換える以外は実施例 1 9 9 の手順に従って、化合物を調製した。

MS m/z: (M<sup>+</sup> 533)

{0414}

実施例 3 3 1

工程 1

$\text{MeOH}$  (120 mL) 中のエピクロヒドリン (5.92 g, 54 mmol) およびベンズヒドリルアミン (11.7 g, 54 mmol) の混合液を、室温にて 48 時間、アルゴンの保護下で攪拌した。次いでこの混合液を 50℃にて 72 時間攪拌した。次いで反応混合液を室温にて 72 時間攪拌した。この反応混合液を真空下で濃縮し、 $\text{EtOAc}$  と  $\text{H}_2\text{O}$  にて分配した。水層を  $\text{EtOAc}$  (200 mL × 3) にて抽出し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、*in vacuo* にて濃

細した。シリカゲル上のクロマトグラフィー精製 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9$   
5/5) により、10.0 g (65%) の1-ベンゾヒドリル-3-ヒドロキシ  
アゼチジンを得た。

m/z 240 (m+1)

{0415}

#### 工程2

EtOH (40 mL) 中の活性炭素 (0.26 g, w/w 20%) 上の1-  
ベンゾヒドリル-3-ヒドロキシアゼチジン (2.6 g, 11 mmol) および  
水酸化パラジウムの混合液を、60 psi で、24 時間、水蒸気バー中で握と  
うした。反応混合液をセライトを通して濾過し、減圧下濃縮した。真空下での濃  
縮により0.75 (95%) の3-ヒドロキシアゼチジンを得た。

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 3.81-3.92 (2H, m), 4.14-4.25 (2H, m), 4.61-4.69  
(1H, m).

{0416}

#### 工程3

化合物1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(メトキシ[1]ベンゾオキシセビ  
ノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]アゼチジン-3-オール  
は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを3-ヒドロキシ  
アゼチジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

m/z 339 (m+1).

{0417}

#### 工程4

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中のモルホリンN-オキシド (0.028 g, 0.244 mmol)、  
粉砕メレキュラーシープ (0.066 g) および  $\text{Pr}_4\text{N}^+\text{RO}_2^-$  (0.  
01 g, 0.024 mmol) の混合液に、アルゴンの保護下、1-[3-(5,  
11-ジヒドロ-7-(メトキシ[1]ベンゾオキシセビノ[2,3-b]ピリ  
ジン-5-イリデン)プロピル]アゼチジン-3-オール (0.055 g, 0.  
16 mmol) を加えた。この混合液を室温にて一晚攪拌した。反応混合液をセ  
ライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上のクロマトグラフィー

精製 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=95/5\sim 9/1$ ) により、0.033gの望んだ生成物の1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]アゼチジン-3-オン(60%)を得た。

m/z 337 (m+1)

【0418】

#### 工程5

THF (8mL) 中の1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]アゼチジン-3-オン(0.06g, 0.18mmol)の溶液に、0℃にてアルゴンの保護下、ジエチルエーテル(1.0M, 0.27mL)中の臭化4-クロロフェニルマグネシウムの溶液を滴下して加えた。この反応液を室温にて1.5時間攪拌し、飽和 $\text{NH}_4\text{OH}$ 水溶液(4mL)を加えてクエンチした。水層を $\text{EtOAc}$ (10mL $\times$ 2)にて抽出し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲル上のクロマトグラフィー精製( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=95/5$ )にて、0.048gの3-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]アゼチジン(51%)を得た。

m/z 449 (m+1)

【0419】

#### 実施例332

#### 工程1

tert-ブチル 3-(4-クロロベンゾイル)-1-(2-アミノエチル)カルバマート：図10b

N-(2-アミノエチル)カルバミン酸tert-ブチル(1.0.50g, 3.12mmol)を、アルゴンの保護下、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20mL)中の塩化4-クロロ安息香酸(0.547g, 3.12mmol)および $\text{Et}_3\text{N}$ (1.74mL, 12.5mmol)の混合液に加えた。室温にて2時間攪拌した。この反応混合液を $\text{H}_2\text{O}$ (25mL)にて希釈し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mL $\times$ 2)

にて抽出し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲル上のクロマトグラフィー精製 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=95/5$ ) にて、0.86 g (2.93%) の望んだ生成物、tert-ブチル 3-(4-クロロベンゾイル)-1-(2-アミノエチル) カルバメートを得た。

MS m/z: (M+ 299).

【0420】

#### 工程2

1-(4-クロロベンゾイル)-1,2-エチレンジアミン：図10b

トリフルオロ酢酸 (7.5 mL) を、0℃にて、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL) 中の3-(4-クロロベンゾイル)-1-(2-アミノエチル) カルバミン酸 tert-ブチル (2.0.86 g, 2.89 mmol) の溶液に加えた。室温にて30分間攪拌した。真空下での濃縮により、0.88 g (95%) の望んだ生成物、1-(4-クロロベンゾイル)-1,2-エチレンジアミン (3) を得た。

MS m/z: (M+ 199).

【0421】

#### 工程3

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンと1-(4-クロロベンゾイル)-1,3-プロピレンジアミンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って、化合物を調製した。

MS m/z: (M+ 465).

【0422】

#### 実施例333

##### 工程1

2-(4-クロロフェニル)-1-プロモエチレン：図9c

無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 中の  $\text{AlCl}_3$  (1.96 g, 14.7 mmol) の溶液に、ボラン-tert-ブチルアミン錯体 (2.57 g, 29.6 mmol) をアルゴン保護下、0℃にて加え、10分間攪拌し、透明な溶液を形成させた。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 中の臭化4-クロロフェナシル (1.1.11 g, 4.91 mmol) を得られた混合液に0℃にて加えた。この反応液を1.

5時間攪拌し、次いで0.1N HCl (25mL) の添加によってクエンチした。混合液をEtOAc (80mL×3) にて抽出し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲル上のクロマトグラフィー精製 (ヘキサン/EtOAc = 9:1) にて、0.85g (84%) の2-(4-クロロフェニル)-1-ブロモエチレン (2) を得た。

MS m/z: (M<sup>+</sup> 219).

[0423]

#### 工程2

2-(4-クロロフェニル)-1-(N-メチル)エチルアミン: 図9c

H<sub>2</sub>O (6mL, 40% w/w) 中の2-(4-クロロフェニル)-1-ブロモエチレン (2, 1.02g, 4.62mmol)、EtOH (3mL) およびH<sub>2</sub>NMeの混合液を一晚135 °Cにて熱した。反応液を室温まで冷却した。混合液をEt<sub>2</sub>O (5mL×2) で抽出し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲル上のクロマトグラフィー精製 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH = 9/1/0.1) にて、0.61gの2-(4-クロロフェニル)-1-(N-メチル)エチルアミン (3, 79%) を得た。

MS m/z: (M<sup>+</sup> 170).

[0424]

#### 工程3

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを2-(4-クロロフェニル)-1-(N-メチル)エチルアミンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って、化合物を調製した。

MS m/z: (M<sup>+</sup> 451).

[0425]

#### 実施例334

##### 工程1

3-(4-クロロフェニル)-1-N-メチルアミノプロパン: 図9e

H<sub>2</sub>O (6mL, 40% w/w) 中の3-(4-クロロフェニル)-1-ブロモプロパン (1, 0.70g, 3.73mmol)、EtOH (3mL) および

H<sub>2</sub> NMeの混合液を135℃にて一晚熱した。次いで混合液を室温まで冷却した。混合液をEt<sub>2</sub>O (5 mL×2)にて抽出し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲル上のクロマトグラフィー精製 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH=9/1/0.1)により、0.5 g (76%)の3-(4-クロロフェニル)-1-N-メチルアミノプロパン (2)を得た。

MS m/z: (M+ 189).

【0426】

#### 工程2

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを3-(4-クロロフェニル)-1-N-メチルアミノプロパンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って、化合物を調製した。

MS m/z: (M+ 450).

【0427】

#### 実施例335

##### 工程1

3-(4-クロロフェニル)-3-クロロ-1-ヒドロキシプロパン：図9d  
アルゴンの保護下、0℃での無水MeOH (10 mL)中の3,4'-ジクロロプロピルフェノン (0.52 g, 2.53 mmol)の溶液に、NaBH<sub>4</sub> (0.23 g, 3.03 mmol)を数回に分けて加えた。反応液を同一の条件下で15分間攪拌した。この混合液を室温にて熱し、さらに30分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をEtOAcとH<sub>2</sub>Oにて分配した。水層をEtOAc (30 mL×2)にて再抽出し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー精製 (ヘキサン/EtOAc=1/1)にて、0.52 g (99%)の3-(4-クロロフェニル)-3-クロロ-1-ヒドロキシプロパンを得た。

MS m/z: (M+205).

【0428】

##### 工程2

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを3-(4-クロロフ

フェニル) - 3-クロロ-1-ヒドロキシプロパンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って、化合物を調製した。

MS  $m/z$ : (M<sup>+</sup> 481).

【0429】

実施例336

工程1

3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-クロロプロパン：図10a

アルゴン下、0℃での無水THF中の3,4'-ジクロロプロピルフェノン (1, 1.10g, 5.40mmol) に、0℃にてMeMgBr (2.50mL, 7.35mmol) を滴下して加えた。この反応液をさらに1時間室温にて攪拌した。反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加えることでクエンチした。次いでこの反応液をEt<sub>2</sub>O (60mL×2) にて抽出し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー精製 (ヘキサン/EtOAc = 10/1) にて、1.0g (85%) の3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-プロモプロパン (2) を得た。

MS  $m/z$ : (M<sup>+</sup> 219).

【0430】

工程2

3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-N-メチルアミノプロパン：図10a

H<sub>2</sub>O (10mL, 40% w/w) 中の3,3'- (4-クロロフェニル)-ヒドロキシジメチル-1-プロモプロパン (2, 1.04g, 4.74mmol), EtOH (5mL) およびH<sub>2</sub>NMeの混合液を135-0℃にて3時間熱した。この反応液を室温まで冷却した。混合液をEt<sub>2</sub>O (5mL×2) にて抽出し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲル上のクロマトグラフィー精製 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>2</sub>OH = 9/1/0.1) にて、1.01gの3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-N-メチルアミノプロパン (3, 99%) を得た。



MS  $m/z$ : ( $M^+$  214).

[0431]

### 工程3

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-N-メチルアミノプロパンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って、化合物を調製した。

MS  $m/z$ : ( $M^+$  480).

[0432]

### 実施例345

5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-オンを1-アザキサントンに換え、実施例45の手順を用いて望む化合物を得る。

[0433]

### 実施例346

5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-オンを1-4-アザフルオレンに換え、実施例45の手順を用いて望む化合物を得る。

[0434]

### 実施例347

5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-オンを7-アミノ-1-アザキサントンに換え、実施例45の手順を用いて望む化合物を得る。

[0435]

### 実施例348

5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-オンを4, 5-ジアザフルオレンに換え、実施例45の手順を用いて望む化合物を得る。

[0436]

### 実施例349

5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-オンを1-アザ-7-ニトロキサントンに換える以外は実施例45の手順を用いて望む化合物を得る。

【0437】

実施例350 -

3-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ピロリジン

工程1

MeOH中の1-ベンジル-3-ピロリジノン (10.0 g, 57 mmol)、炭酸水素-tert-ブチル (13.7 g, 63 mmol) および活性炭素上バフジウム (2.5 g, w/w 20%) の混合液を、Parrr水素化容器 (50 psi  $H_2$ ) 中で48時間振とうした。この反応混合液をセラライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー精製 (ヘキサン/EtOAc = 1/1) にて、6.21 gの1-tert-ブチルカルボニル-3-ピロリジノン (59%) を得た。

$^1H$  NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ) 1.46 (9H, s), 2.57 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 3.71-3.75 (4H, m)

【0438】

工程2

THF (10 mL) 中の1-tert-ブチルカルボニル-3-ピロリジノン (0.57 g, 3.23 mmol) の攪拌溶液に、0℃にてアルゴン保護下の臭化4-クロロフェニルマグネシウム (1.0 M, 5.2 mL) を加えた。この反応液を1時間室温にて攪拌し、次いで飽和 $NH_4OH$ 水溶液 (8 mL) の添加によってクエンチした。水層をEtOAc (50 mL  $\times$  2) にて抽出し、 $MgSO_4$  上で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー精製 (ヘキサン/EtOAc = 3/1) にて、0.57 gの1-tert-ブチルキシルボニル-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシピロリジン (60%) を得た。

$m/z$  298 ( $m+1$ )

【0439】

## 工程3

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) 中の1-tert-ブトキシカルボニル-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシピロリジン (0.335 g, 1.28 mmol) の攪拌溶液に、0℃にてゆっくりとテトラフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。この反応液を室温にて30分間攪拌し、真空下で濃縮した。これにより、0.355 gの望んだ生成物、3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシピロリジン (100%) を得た。

m/z 198 (M+1)

【0440】

## 工程4

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジンを3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシピロリジンに換える以外は実施例44の手順に従って調製した。

m/z 432 (M+1),

【0441】

## 実施例351

## 工程1

4-(4-クロロフェニル)-4-ピリジン：図10d

エタノール/トルエン (5 mL/100 mL) 中の4-ブプロモピリジン (1, 1.94 g, mmol)、4-クロロフェニル臭酸 (2, 1.56 g, mmol) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.78 g, 2.0 当量) の溶液に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> を加えた。この反応液を1時間還流し、RTに冷却して戻し、 $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) にてクエンチした。反応混合液をEtOAcにて抽出し、有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上に乾燥させた。純粋な4-(4-クロロフェニル)-4-ピリジン 2 (1.3 g, 68% 収率) を、50% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィーの後に単離した。

MS m/z: (M+191),

【0442】

## 工程2

表題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(4-クロロフェニル)-4-ピリジンに換える以外は実施例45、工程3の手順に従って調製した。

MS m/z: (M+456).

[0443]

## 実施例352

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(4-クロロフェニル)-4-ピリジンに換える以外は実施例44の手順に従って、化合物を調製した。

MS m/z: (M+442).

[0444]

## 実施例353

5-(2-(N-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチル)エチリデン)-5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-(4-N-メチル-4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミンに換える以外は実施例57、工程3の手順に従って、化合物を調製した。出発物質は、Journal of Medicine Chemistry, Vol. 15, No. 12, pp1239-1243 (1972)に開示された方法に従って調製できる。

[0445]

## 実施例354

1-[3-(7-(4-カルボキシフェノキシ)-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

## 工程1

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(4-

エトキシカルボニルフェノキシ) [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ビペリジン-4-オールは、ヨウ化エチルを4-フルオロ安息香酸エチルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36(3H,t), 1.65-2.07(4H,m), 2.32-2.63(8H,m), 4.34(2H,q), 5.33(2H,brs), 6.07(1H,t), 6.88-7.10(5H,m), 7.27-7.51(5H,m), 7.58(1H,dd), 7.97-8.00(2H,m), 8.49(1H,dd).

【0446】

## 工程2

表題化合物は、実施例48の生成物を工程1の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.44-1.49(2H,m), 1.67-1.87(2H,m), 2.26-2.56(8H,m), 4.85(1H,brs), 5.29(2H,brs), 6.17(1H,t), 6.88-7.09(5H,m), 7.33-7.48(5H,m), 7.75(1H,dd), 7.89-7.93(2H,m), 8.52(1H,dd).

MS m/z: 582(M)

【0447】

## 実施例355

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-(ヒドロキシイミノ)プロピル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ビペリジン-4-オール

エタノール(3mL)中の実施例313の生成物(300mg)の溶液に、窒素下にて塩化ヒドロキシアニモニウム(80mg)を加え、混合液を1時間室温にて攪拌した。沈殿を濾過し、エタノールで洗浄し、表題化合物(300mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.75-1.80(2H,m), 2.23-2.42(2H,m), 2.53(3H,s), 3.16-3.48(8H,m), 4.54(2H,s), 5.19(2H,brs), 5.57(1H,s), 6.14(1H,t), 6.76-6.98(3H,m), 7.41-7.48(5H,m), 7.79(1H,dd), 8.53(1H,dd), 10.93(1H,s).

MS m/z: 515(M+1)

【0448】

## 実施例356

1- [3- (7- (2-カルボキシ-2-メチル-1-プロピル) オキシ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] -4- (4-クロロフェニル) ビペリジン-4-オール

#### 工程 1

4- (4-クロロフェニル) -1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7- (2-エトキシカルボニル-2-メチルプロピル) オキシ) [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ビペリジン-4-オールは、ヨウ化エチルを2-ブromo-1, 1-ジメチルプロピオン酸エチルに換える以外は実施例 4 6 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31(6H,s), 1.67-1.72(2H,m), 1.96-2.15(2H,m), 2.39-2.78(8H,m), 3.69(3H,s), 3.93(2H,s), 5.27(2H, brs), 6.09(1H,t), 6.70-6.83(3H,m), 7.23-7.59(6H,m), 8.46(1H,dd).

【0449】

#### 工程 2

表題化合物は、実施例 4 8 の生成物を工程 1 の生成物に換える以外は実施例 1 3 3 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.46-1.50(2H,m), 1.74-1.85(2H,m), 2.22-2.38(8H,m), 3.92(2H,s), 4.58(1H,brs), 5.19(2H,brs), 6.18(1H,t), 6.71-6.83(3H,m), 7.33-7.48(5H,m), 7.72(1H,dd), 8.49(1H,dd).

MS m/z: 514(M+1)

【0450】

#### 実施例 3 5 7

4- (4-クロロフェニル) -1- [3- (5, 11-ジヒドロ-7- (2- (ヒドロキシイミノ) プロピル) [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ビペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例 3 1 3 の生成物を実施例 3 1 5 の生成物に換える以外は実施例 3 5 4 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.39-1.54(2H,m), 1.64-1.86(2H,m), 2.13(3H,s), 2.19-2.36(4H,m), 2.36-2.52(4H,m), 4.83(1H,s), 5.28(2H,brs), 6.20(1H,t), 6.80(1

H, d), 7.35(2H, d), 7.43-7.49(4H, m), 7.58(1H, d), 7.76(1H, d), 8.51(1H, dd), 11.04(1H, s).

MS m/z: 504(M+1)

[0451]

#### 実施例358

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-プロピオニル[1]ベンゾキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、塩化アセチルを塩化プロピオニルに換える以外は実施例315の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22(3H, t), 1.63-1.77(2H, m), 1.97-2.13(2H, m), 2.25-2.48(4H, m), 2.48-2.60(2H, m), 2.60-2.73(2H, m), 2.96(2H, q), 5.41(2H, brs), 6.21(1H, t), 6.86(1H, d), 7.30-7.34(3H, m), 7.43(2H, d), 7.59(1H, d), 7.75(1H, d), 7.97(1H, d), 8.53(1H, d).

MS m/z: 503(M+1)

[0452]

#### 実施例359

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-イソブチリル[1]ベンゾキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、塩化アセチルを塩化イソブチリルに換える以外は実施例315の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21-1.33(2H, m), 1.76-2.00(2H, m), 2.46-3.47(8H, m), 3.53(1H, m), 5.47(2H, brs), 6.09(1H, t), 6.89(1H, d), 7.32-7.45(6H, m), 7.64(1H, d), 7.79(1H, dd), 7.94(1H, d), 8.57(1H, d).

MS m/z: 517(M+1)

[0453]

#### 実施例360

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-シクロプロピルアセチル-5,

11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン  
) プロピル] ビペリジン-4-オール

表題化合物は、塩化アセチルを塩化シクロプロピルアセチルに換える以外は実施例 315 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98-1.05(2H,m), 1.20-1.24(2H,m), 1.58-1.70(2H,m), 1.9-2.09(2H,m), 2.34-2.55(4H,m), 2.58-2.68(5H,m), 5.40(2H,brs), 6.23(1H,t), 6.89(1H,d), 7.30-7.34(3H,m), 7.43(2H,d), 7.59(1H,dd), 7.86(1H,dd), 8.00(1H,d), 8.53(1H,dd).

MS m/z: 515(M+1)

【0454】

実施例 361

1-[3-(7-(3-カルボキシプロピオニル)-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル]-4-(4-クロロフェニル) ビペリジン-4-オール

工程 1

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-(3-メトキシカルボニルプロピオニル) [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ビペリジン-4-オールは、塩化アセチルを塩化メチルサクシニルに換える以外は実施例 315 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.57-1.77(4H,m), 1.94-2.14(4H,m), 2.27-2.61(6H,m) 2.61-2.73(2H,m), 3.67(3H,s), 4.70(1H,t), 5.30(2H,brs), 6.11(1H,t), 6.83(1H,d), 7.14(1H,d), 7.29-7.32(4H,m), 7.42(2H,d), 7.58(1H,d), 8.50(1H,d).

【0455】

工程 2

表題化合物は、実施例 48 の生成物を工程 1 の生成物に換える以外は実施例 133 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.37-1.57(2H,m), 1.63-1.86(2H,m), 2.13-2.37(4H,m), 2.45-2.63(4H,m), 3.17-3.28(4H,m), 4.85(1H,brs), 5.36(2H,brs), 6.30(1H,t), 6.91(1H,d), 7.35(2H,d), 7.46-7.50(3H,m), 7.78-7.83(2H,m), 7.95(1H,d)



), 8.53(1H, dd).

MS m/z: 547(M+1)

【0456】

#### 実施例362

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-エチル-1-ヒドロキシ)プロピル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、臭化メチルマグネシウムを臭化エチルマグネシウムに換える以外は実施例242の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.79(6H, t), 1.65-2.04(9H, m), 2.35-2.66(8H, m), 5.37(2H, brs), 6.09(1H, t), 6.81(1H, d), 7.10(1H, dd), 7.26-7.51(6H, m), 7.59(1H, dd), 8.49(1H, dd).

MS m/z: 533(M+1)

【0457】

#### 実施例363

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(1-シアノ-1-メチル)エチル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

#### 工程1

5-(3-プロモプロピリデン)-7-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン、実施例48の生成物を実施例315、工程1の生成物に換える以外は実施例200の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58(6H, s), 2.74(2H, q), 3.47(2H, t), 5.34(2H, brs), 6.09(1H, t), 6.82(1H, d), 7.25-7.31(2H, m), 7.45(1H, d), 7.57(1H, dd), 8.52(1H, dd).

【0458】

#### 工程2

ジクロロメタン(40ml)中の工程1の生成物(3.8g)の溶液に、0℃

にてシアン化トリメチルシリル (4, 1 ml) およびボロントリフロリドジエチルエーテラート (boron trifluoride diethyl etherate) (2, 5 ml) を加え、反応液を室温にて 10 分間攪拌した。この反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注いだ。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、酢酸エチル-ヘキサン (1:3) で溶出してシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、5-(3-ブロモプロピリデン)-7-(1-シアノ-1-メチル) エチル-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン (3, 4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58(6H, s), 2.76(2H, m), 3.48(2H, t), 5.34(2H, brs), 6.09(1H, t), 6.87(1H, d), 7.22(1H, dd), 7.32(1H, dd), 7.42(1H, d), 7.58(1H, dd), 8.55(1H, dd).

【0459】

#### 工程 3

表塩化合物は、実施例 4 4、工程 1 の生成物を工程 2 の生成物に換える以外は実施例 4 4、工程 2 の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58(6H, s), 1.60-1.70(2H, m), 1.93-2.12(2H, m), 2.30-2.47(4H, m), 2.50-2.74(4H, m), 5.31(2H, brs), 6.15(1H, t), 6.86(1H, d), 7.19(1H, dd), 7.28-7.32(3H, m), 7.41-7.43(3H, m), 7.61(1H, d), 8.53(1H, dd).

MS  $m/z$ : 514(M+1)

【0460】

#### 実施例 3 6 4

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-シアノ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プロピル] ピペリジン-4-オール

表塩化合物は、実施例 4 4、工程 1 の生成物を 5-(3-ブロモプロピリデン)-7-シアノ-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジンに換える以外は実施例 4 4、工程 1 の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62-1.75(2H, m), 1.98-2.09(2H, m), 2.36-2.69(8H, m),

5.36(2H, brs), 6.19(1H, t), 6.89(1H, d), 7.29-7.62(8H, m), 8.55(1H, d).

MS  $m/z$ : 472(M+1)

【0461】

#### 実施例365

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(テトラゾール-5-イル)[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

DMF (10 ml) 中の実施例364の生成物 (1.0 g) の溶液に、アジ化ナトリウム (0.69 g) および塩化アンモニウム (0.56 g) を加え、この混合液を100℃にて36時間撹拌した。水をこの反応混合液に加え、沈殿物を濾過し、エタノールで洗浄して、表題化合物 (800 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.66-1.71(2H, m), 1.91-2.01(2H, m), 2.86-3.09(8H, m), 5.33(2H, brs), 6.22(1H, t), 6.91(1H, d), 7.39-7.51(5H, m), 7.79-7.84(2H, m), 8.03(1H, d), 8.55(1H, dd).

MS  $m/z$ : 515(M+1)

【0462】

#### 実施例366

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(ヒドロキシミノメチル)[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例315、工程2の生成物を実施例314の生成物に換える以外は実施例357の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.41-1.52(2H, m), 1.70-1.82(2H, m), 2.27-2.46(8H, m), 4.83(1H, s), 5.37(2H, brs), 6.20(1H, t), 6.83(1H, d), 7.34-7.53(7H, m), 7.76(2H, dd).

MS  $m/z$ : 490(M+1)

【0463】

#### 実施例367

1-(4-クロロフェニル)-4-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-ヒ

ドロキシ-1-メチル)エチル [1] ベンゾオキシピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン)プロピル] ビベリジン-4-オール

表題化合物は、実施例45、工程2の生成物を実施例363、工程1の生成物に換える以外は実施例71の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58(6H, s), 2.31-2.63(8H, m), 3.02-3.20(4H, m), 5.32(2H, brs), 6.12(1H, t), 6.79-6.83(3H, m), 7.17-7.31(6H, m), 7.45(1H, d), 7.58(1H, dd), 8.51(1H, dd).

MS m/z: 490(M+1)

【0464】

#### 実施例368

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-スルファモイル [1] ベンゾオキシピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン)プロピル] ビベリジン-4-オール

#### 工程1

実施例53、工程1の生成物(5.4g)に、塩化スルホン酸(50ml)を加え、この混合液を0℃にて1時間攪拌した。この反応混合液を氷中に注ぎ、酢酸エチルをこの反応液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣に、THF(250ml)および水酸化アンモニウム(30ml)を加え、この混合液を室温にて10分間攪拌した。酢酸エチルおよび水をこの混合液に加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で溶出してシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、5-(3-プロモピロピリデン)-5, 11-ジヒドロ-7-スルファモイル [1] ベンゾオキシピノ [2, 3-b] ピリジン(5.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.70-2.75(2H, m), 3.48(2H, t), 5.39-5.49(4H, m), 6.16(1H, t), 6.88(1H, d), 7.25-7.34(2H, m), 7.53(1H, dd), 7.68(1H, dd), 7.93(1H, d), 8.53(1H, dd).

【0465】

## 工程2

表題化合物は、実施例44、工程1の生成物を工程1の生成物に換える以外は実施例44、工程2の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.65–1.70(3H, m), 1.98–2.07(2H, m), 2.35–2.64(8H, m), 4.98(2H, brs), 5.39(2H, brs), 6.22(1H, t), 6.92(1H, d), 7.26–7.43(5H, m), 7.55–7.69(2H, m), 7.91(1H, d), 8.53(1H, dd).

MS  $m/z$ : 526( $M+1$ )

[0466]

## 実施例369

1—[3—(7—(2-アミノチアゾール-4-イル)—5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]—4—(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

## 工程1

7-プロモアセチル-5—(3-プロモプロピリデン)—5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジンは、塩化アセチルを塩化プロモアセチルに換える以外は実施例315、工程1の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.77(2H, m), 3.50(2H, m), 4.40(2H, s), 5.45(2H, brs), 6.17(1H, t), 6.90(1H, d), 7.35(1H, dd), 7.60(1H, dd), 7.79(1H, dd), 8.01(1H, d), 8.57(1H, dd).

[0467]

## 工程2

エタノール(11ml)中の工程1の生成物(1.1g)の溶液に、室温にてチオウレア(193mg)を加え、混合液を70℃にて30分間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注いだ。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、7—(2-アミノチアゾール-4-イル)—5—(3-プロモプロピリデン)—5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン(749mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.74(2H, m), 3.47(2H, t), 5.02(2H, brs), 5.39(2H, brs), 6.16(1H, t), 6.62(1H, s), 6.85(1H, d), 7.30(1H, dd), 7.54-7.57(2H, m), 7.77(1H, d), 8.53(1H, dd).

[0468]

#### 工程3

表題化合物は、実施例44、工程1の生成物を工程2の生成物に換える以外は実施例44、工程2の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57-1.70(2H, m), 1.83-2.13(2H, m), 2.30-2.46(4H, m), 2.46-2.60(2H, m), 2.60-2.73(2H, m), 5.02(2H, s), 5.37(2H, brs), 6.20(1H, t), 6.61(1H, s), 6.85(1H, d), 7.27-7.32(3H, m), 7.42(2H, d), 7.50-7.58(2H, m), 7.76(1H, d), 8.50(1H, dd).

MS  $m/z$ : 545(M+1)

[0469]

#### 実施例370

1-[3-(7-(3-カルボキシ-1-ヒドロキシ)プロピル-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

#### 工程1

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-(3-メトキシカルボニル-1-ヒドロキシ)プロピル[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オールは、実施例138の生成物を実施例361、工程1の生成物に換える以外は実施例199の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57-1.77(4H, m), 1.94-2.14(4H, m), 2.27-2.61(6H, m), 2.61-2.73(2H, m), 3.67(3H, s), 4.70(1H, t), 5.30(2H, brs), 6.11(1H, t), 6.83(1H, d), 7.14(1H, d), 7.29-7.32(4H, m), 7.42(2H, d), 7.58(1H, d), 8.50(1H, d).

[0470]

#### 工程2

表塩化合物は、実施例48の生成物は、工程1の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44-1.63(2H, m), 1.69-1.90(2H, m), 2.17-2.29(2H, m), 2.29-2.82(6H, m), 3.24-3.53(4H, m), 4.49(1H, t), 5.03(1H, brs), 5.20(2H, brs), 6.13(1H, t), 6.76(1H, d), 7.12(1H, dd), 7.27(1H, d), 7.37(2H, d), 7.43-7.48(3H, m), 7.76(1H, d), 8.32(1H, s), 8.51(1H, dd).

MS  $m/z$ : 549( $M+1$ )

[0471]

#### 実施例371

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-フルオロエチルアミノ)カルボニルメチルオキシ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表塩化合物は、塩化水素ジメチルアミンを2-フルオロエチルアミンに換える以外は実施例134の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62-1.71(3H, m), 1.98-2.10(2H, m), 2.36-2.71(8H, m), 3.63(1H, q), 3.73(1H, q), 4.46(1H, t), 4.49(2H, s), 4.63(1H, t), 5.29(2H, brs), 6.10(1H, t), 6.75-6.96(4H, m), 7.28-7.44(5H, m), 7.60(1H, dd), 8.51(1H, dd).

MS  $m/z$ : 566( $M+1$ )

[0472]

#### 実施例372

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(N-メチルスルファモイル)[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表塩化合物は、水酸化アンモニウムをメチルアミンに換える以外は実施例368の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57-1.70(3H, m), 1.93-2.08(2H, m), 2.34-2.73(11H, m), 4.33(1H, q), 5.36(2H, brs), 6.21(1H, t), 6.91(1H, d), 7.29-7.45(6H, m), 7.58-7.65(2H, m), 7.83(1H, dd), 8.53(1H, dd).

MS m/z: 540(M+1)

【0473】

#### 実施例373

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(N,N-ジメチルスルファモイル)[1]ベンゾオキセピン[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、塩化水素ジメチルアミンをジメチルアミンに換える以外は実施例368の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.75(3H, m), 1.96-2.07(2H, m), 2.35-2.67(8H, m), 2.71(6H, s), 5.51(2H, brs), 6.19(1H, t), 6.92(1H, d), 7.29-7.73(8H, m), 8.55(1H, dd).

MS m/z: 554(M+1)

【0474】

#### 実施例374

1-[3-(7-(1-カルボキシ-2-ヒドロキシエチル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピン[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

#### 工程1

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-エトキシカルボキシ-2-ヒドロキシエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピン[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オールは、実施例138の生成物を実施例294の生成物に換える以外は実施例199の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.70(2H, m), 2.01-2.11(2H, m), 2.35-2.70(8H, m), 3.76(3H, s), 3.97-4.08(2H, m), 4.71(1H, t), 5.25(1H, brs), 6.02(1H, t), 6.70-6.91(3H, m), 7.23-7.56(6H, m), 8.44(1H, dd).

【0475】

#### 工程2

表題化合物は、実施例48の生成物を工程1の生成物に換える以外は実施例1



33の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.51-1.56(2H, m), 1.86-1.94(2H, m), 2.33-2.67(8H, m), 3.65-3.82(2H, m), 4.58(1H, t), 5.17(2H, brs), 6.10(1H, t), 6.71-6.89(3H, m), 7.34-7.47(5H, m), 7.72(1H, dd), 8.48(1H, dd).

MS  $m/z$ : 551( $M+1$ )

【0476】

実施例375

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-ウレイドメチル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

酢酸(20ml)中の実施例314の生成物(800mg)の溶液に、尿素(2g)および塩化トリメチルシリル(0.24ml)を室温にて加え、この混合溶液を2時間攪拌した。反応混合溶液にホウ化水素ナトリウムを室温にて加え、この混合溶液を1時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸留除去し、クロロホルム、2-プロパノールおよび水を加えた。有機層を抽出し、溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、クロロホルム-メタノール-水酸化アンモニウム(100:10:1)で溶出してシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た(250mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62-2.04(5H, m), 2.35-2.69(8H, m), 4.26(2H, d), 4.40(2H, s), 4.48(1H, t), 5.32(2H, brs), 6.12(1H, t), 6.80(1H, d), 7.07(1H, d), 7.23-7.58(7H, m), 8.49(1H, dd).

MS  $m/z$ : 519( $M+1$ )

【0477】

実施例376

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メチルチオ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例44、工程1の生成物を5-(3-プロモプロピルイデン)-5,11-ジヒドロ-7-メチルチオ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]

】ピリジンに換える以外は実施例44、工程2の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.53-1.70(3H, m), 1.98-2.16(2H, m), 2.17(3H, s), 2.34-2.70(8H, m), 5.32(2H, brs), 6.12(1H, t), 6.81(1H, d), 7.11-7.44(7H, m), 7.57(1H, dd), 8.50(1H, dd).

MS m/z: 493(M+1)

【0478】

実施例377

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-(2-フランノン-3-イル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化エチルを3-プロモテトラヒドロ-2-フランノンに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.70(2H, m), 1.97-2.13(2H, m), 2.25-2.73(10H, m), 4.25-4.53(2H, m), 4.82(1H, t), 5.27(2H, brs), 6.09(1H, t), 6.73-6.91(2H, m), 7.03(1H, d), 7.22-7.59(6H, m), 8.43(1H, dd).

MS m/z: 547(M+1)

【0479】

実施例378

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-(N-メトキシカルボニルメチルスルファモイル)[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、水酸化アンモニウムを塩酸グリシンメチルエステルに換える以外は実施例368の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-1.74(3H, m), 1.97-2.15(2H, m), 2.37-2.80(8H, m), 3.63(3H, s), 3.78(2H, s), 5.40(2H, brs), 6.22(1H, t), 6.92(1H, d), 7.28-7.45(5H, m), 7.62(2H, dd), 7.83(1H, d), 8.53(1H, dd).

MS m/z: 598(M+1)

【0480】

実施例379

1-[3-(7-(N-カルボキシメチルスルファモイル-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル)-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例378の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.60-1.65(2H, m), 2.16-2.25(2H, m), 2.43-3.03(8H, m), 3.45(2H, s), 5.33(2H, brs), 6.39(1H, t), 6.94(1H, d), 7.41-7.57(6H, m), 7.83(1H, dd), 8.00(1H, d), 8.54(1H, dd).

【0481】

実施例380

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-(2-フランオン-5-イル) [1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例249、工程1の生成物を実施例370、工程1の生成物に換える以外は実施例249、工程2の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45-1.78(4H, m), 1.93-2.12(2H, m), 2.30-2.50(4H, m), 2.50-2.78(6H, m), 5.33(2H, brs), 5.46(1H, t), 6.12(1H, t), 6.86(1H, d), 7.09(1H, dd), 7.27-7.32(4H, m), 7.42(2H, d), 7.58(1H, dd), 8.51(1H, dd).

MS m/z: 531(M+1)

【0482】

実施例381

1-[3-(7-アミノ-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

エタノール(130ml)中の実施例293(3.7g)の溶液に、5Nの水酸化ナトリウム溶液(100ml)を加えた、この混合溶液を90℃にて1時間攪拌した。この反応混合溶液を、減圧下で蒸留した。残渣を、水に溶解させ、1Nの塩酸で中和した。この混合溶液に酢酸エチルを加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、表題化合物を得

た (3.0 g)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.72(2H, m), 1.96-2.08(2H, m), 2.27-2.72(8H, m), 3.48(2H, brs), 5.23(2H, brs), 6.01(1H, t), 6.49-6.73(3H, m), 7.18-7.59(6H, m), 8.49(1H, dd)。

MS m/z: 462(M+1)

【0483】

#### 実施例382

1-[3-(7-(2-カルボキシフェニル)-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピン[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

#### 工程1

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-ホルミルフェニル)[1]ベンゾオキセピン[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オールは、アリルトリブチルチンを2-ホルミルフェニルホルム酸に換える以外は実施例170の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.91(3H, m), 1.99-2.04(2H, m), 2.37-2.65(8H, m), 5.39(2H, brs), 6.15(1H, t), 6.95(1H, d), 7.19-7.65(10H, m), 7.97-8.05(2H, m), 8.52(1H, dd), 10.03(1H, s)。

【0484】

#### 工程2

酢酸 (2.2 ml) および水 (0.5 ml) 中の工程1の生成物 (270 mg) の溶液に、アミド硫酸 (67 mg) および水 (0.1 ml) 中の塩化ナトリウム (68 mg) を加え、この混合溶液を室温にて15分間攪拌した。この反応混合溶液を、減圧下で半量になるまで蒸留除去した。残渣を、1Nの水酸化ナトリウムで中和した。沈殿物を濾過し、水で洗浄して表塩化合物 (80 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.41-1.57(2H, m), 1.74-1.92(2H, m), 2.21-2.58(8H, m), 5.32(2H, brs), 6.20(1H, t), 6.82(1H, d), 7.15(1H, dd), 7.31-7.78(11H, m), 8.52(1H, dd)。

MS m/z: 567(M+1)

【0485】

実施例383

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-(N-2, 2-トリフルオロエチル)スルファモイル) [1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン]プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、水酸化アンモニウムを塩酸2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンに換える以外は実施例368の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.64-1.77(2H, m), 1.97-2.18(2H, m), 2.35-2.80(8H, m), 3.63(2H, q), 5.41(2H, brs), 6.21(1H, t), 6.91(1H, d), 7.22-7.65(7H, m), 7.84(1H, d), 8.57(1H, dd).

MS m/z: 608(M+1)

【0486】

実施例384

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メチルスルホニル [1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン) プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例44、工程1の生成物を5-(3-プロモプロピリデン)-5, 11-ジヒドロ-7-メチルスルホニル [1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジンに換える以外は実施例44、工程2の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.54-1.71(3H, m), 1.99-2.08(2H, m), 2.34-2.68(8H, m), 3.04(3H, s), 5.43(2H, brs), 6.24(1H, t), 6.97(1H, d), 7.22-7.70(7H, m), 7.89(1H, d), 8.55(1H, dd).

MS m/z: 525(M+1)

【0487】

実施例385

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-ウレイド [1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン) プロピル]ピペリジン-4-オール

## 工程 1

4- (4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-フルオキシカルボニルアミノ [1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン) プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、エタノールをフェノールに換える以外は実施例 293 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.68(2H, m), 1.96-2.08(2H, m), 2.35-2.65(8H, m), 5.28(2H, brs), 6.10(1H, t), 6.78(1H, m), 7.08-7.40(6H, m), 7.52(1H, dd), 7.62(1H, s), 8.44(1H, dd).

MS m/z: 582(M+1)

【0488】

## 工程 2

DMF (3 ml) 中の工程 1 の生成物 8300 mg) の溶液に、水酸化アンモニウム (1.5 ml) を加え、この混合溶液を室温にて 2 時間攪拌した。この混合溶液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣をクロロホルム：メタノール = 10 : 1 で溶出してシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た (140 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.45-1.50(2H, m), 1.72-1.88(2H, m), 2.28-2.51(8H, m), 4.82(1H, s), 5.19(1H, brs), 5.74(2H, brs), 6.09(1H, t), 6.69(1H, d), 7.12(1H, dd), 7.32-7.48(6H, m), 7.74(1H, dd), 8.37(1H, s), 8.50(1H, dd).

MS m/z: 505(M+1)

【0489】

## 実施例 386

4- (4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7- (1-モルホリノカルボニルアミノ [1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン) プロピル) ピペリジン-4-オール

表題化合物は、水酸化アンモニウムをモルホリンに換える以外は実施例 385、工程 2 の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.67(2H, m), 1.95-2.16(2H, m), 2.28-2.64(8H, m), 3.41(4H, t), 3.69(4H, t), 5.26(2H, brs), 6.08(1H, t), 6.69-6.76(2H, m), 6.98(1H, dd), 7.21-7.51(7H, m), 8.42(1H, dd).

MS m/z: 575(M+1)

【0490】

実施例387

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(3-(2-エトキシ)カルボニルエチル)ウレイド[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、水酸化アンモニウムを塩酸ブターアラニンエチルエステルに換える以外は実施例385、工程2の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18-1.39(3H, t), 1.62-1.66(2H, m), 1.92-2.01(2H, m), 2.21-2.62(10H, m), 3.47-3.50(2H, m), 4.08(2H, q), 5.22(2H, brs), 5.98-6.03(2H, m), 6.68-6.92(2H, m), 7.15-7.42(7H, m), 7.62(1H, s), 8.36(1H, dd).

MS m/z: 605(M+1)

【0491】

実施例388

1-[3-(7-(E)-(2-カルボキシー-1-メチル)エチル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

工程1

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(E)-(2-エトキシカルボキシー-1-メチル)エチル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オールは、シアノ酸エチルをトリメチルシリル酢酸エチルに換える以外は実施例411の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30(3H, t), 1.67-1.72(3H, m), 1.98-2.05(2H, m), 2.42-2.67(11H, m), 4.23(2H, q), 5.36(2H, brs), 6.14-6.19(2H, m), 6.85(1H, d),

7.20-7.61(8H, m), 8.52(1H, dd).

【0492】

## 工程2

表題化合物は、一指令48の生成物を工程1の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.50-1.55(2H, m), 1.87-1.99(2H, m), 2.34-2.61(11H, m), 5.29(2H, brs), 6.12(1H, s), 6.31(1H, t), 6.83(1H, d), 7.35-7.49(7H, m), 7.76(1H, dd), 8.52(1H, dd).

MS m/z: 530(M+1)

【0493】

## 実施例389

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-オキサロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、塩化スクシニルメチルを塩化オキサリルメチルに換える以外は実施例361の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.66-1.86(2H, m), 2.08-2.34(2H, m), 2.46-2.77(2H, m), 3.00-3.68(6H, m), 5.10(2H, brs), 5.53(1H, s), 6.15(1H, t), 6.89(1H, d), 7.34-7.49(5H, m), 7.68(1H, dd), 7.75(1H, dd), 7.87(1H, d), 8.53(1H, dd).

MS m/z: 519(M+1)

【0494】

## 実施例390

1-[3-(7-(3-(2-カルボキシ)エチル)ウレイド-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例48の生成物を実施例387の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.45-1.55(2H, m), 1.72-1.85(2H, m), 2.32-2.49(10H, m)



), 3.29(2H, q), 4.88(1H, s), 5.19(2H, brs), 6.06-6.14(2H, m), 6.69(1H, d), 7.07(1H, dd), 7.33-7.48(6H, m), 7.73(1H, dd), 8.43(1H, s), 8.49(1H, d), d).

MS m/z: 577(M+1)

【0495】

実施例391

1-[3-(7-(3-(2-ヒドロキシ)エチル)ウレイド-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

表題化合物は、水酸化アンモニウムを2-アミノエタノールに換える以外は実施例385、工程2の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.45-1.51(2H, m), 1.72-1.84(2H, m), 2.24-2.51(8H, m), 3.11-3.46(4H, m), 4.71(1H, t), 4.83(1H, s), 5.19(2H, brs), 6.08(1H, t), 6.69(1H, d), 7.08(1H, dd), 7.33-7.48(6H, m), 7.73(1H, dd), 8.41(1H, s), 8.50(1H, dd).

MS m/z: 549(M+1)

【0496】

実施例392

1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(2-ケト-1-イミダゾリニル)ピペリジン

表題化合物は、実施例45、工程2の生成物を実施例353、工程1の生成物に換える以外は実施例67の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.59(6H, s), 1.71-1.87(2H, m), 2.01-2.18(2H, m), 2.28-2.61(6H, m), 2.86-3.00(2H, m), 4.32(1H, m), 5.36(2H, brs), 6.15(1H, t), 6.84(1H, d), 7.02-7.07(3H, m), 7.24-7.31(3H, m), 7.47(1H, d), 7.60(1H, d), 8.51(1H, dd), 8.97(1H, s).

MS m/z: 511(M+1)

【0497】

## 実施例393

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(E)-(2-エトキシカルボキシ-2-メチル)エチル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

THF (6 ml) 中の水酸化ナトリウム (油中60%, 100 mg) の溶液に、2-ホスホノルプロピオン酸トリエチル (0.3 ml) および実施例314の生成物 (300 mg) を0℃にて加え、この混合溶液を室温にて30分間撹拌した。この反応混合溶液に水および酢酸エチルを加えた。有機層を抽出し、溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣をクロロホルム-メタノール (30:1) で溶出し、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た (310 mg)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34(3H, t), 1.58-1.71(3H, m), 1.98-2.15(5H, m), 2.37-2.70(8H, m), 2.27(2H, q), 5.37(2H, brs), 6.14(1H, t), 6.86(1H, d), 7.25-7.44(7H, m), 7.58-7.63(2H, m), 8.52(1H, dd).

MS m/z: 559(M+1)

[0498]

## 実施例394

1-[3-(7-(E)-(2-カルボキシ-2-メチル)エチル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例48の生成物を工程1の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.62-1.67(2H, m), 1.91-2.05(5H, m), 2.50-2.94(8H, m), 5.28(2H, brs), 6.23(1H, t), 6.87(1H, d), 7.34-7.55(8H, m), 7.79(1H, dd), 8.54(1H, dd).

MS m/z: 531(M+1)

[0499]

## 実施例395

1-[3-(5-カルボキシ-1-ベンチル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]

1]ベンゾオキセビノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン]プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

#### 工程1

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(5-エトキシカルボニル-1-ベンチル)オキシ-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセビノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オールは、ヨードエチルを6-プロモヘキサニエチルに換える以外は実施例46の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21(3H, t), 1.42-1.79(8H, m), 1.98-2.03(2H, m), 2.26-2.67(10H, m), 3.87(2H, t), 4.16(2H, q), 5.23(2H, brs), 6.09(1H, t), 6.67-6.81(3H, m), 7.21-7.63(6H, m), 8.16(1H, dd).

[0500]

#### 工程2

表題化合物は、実施例48の生成物を工程1の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.41-1.95(10H, m), 2.20-2.72(10H, m), 3.92(2H, t), 5.18(2H, brs), 6.17(1H, t), 6.72-6.84(3H, m), 7.36-7.48(5H, m), 7.77(1H, dd), 8.50(1H, dd).

MS m/z: 577(M+1)

[0501]

#### 実施例396

1-[3-(7-(1-(2-カルボキシ)エチル)アミノカルボニル-1-メチル)エチルオキシ[1]ベンゾオキセビノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン]プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

#### 工程1

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-(1-(2-エトキシカルボニル)エチル)アミノカルボニル-1-メチル)エチルオキシ[1]ベンゾオキセビノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン]プロピル]ピペリジン-4-オールは、ジメチルアミン塩酸塩をベータアラニンエチルエステル塩酸塩に換える以外

は実施例176の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42(3H, s), 1.62-1.67(2H, m), 1.95-2.10(3H, m), 2.35-2.59(10H, m), 3.51-3.53(2H, m), 4.00(2H, q), 5.23(2H, brs), 6.00(1H, t), 6.68-6.81(3H, m), 7.24-7.56(6H, m), 8.39(1H, dd).

{0502}

## 工程2

表題化合物は、実施例48の生成物を工程1の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.37(6H, s), 1.41-1.52(2H, m), 1.79-1.87(2H, m), 2.28-2.41(10H, m), 3.33(2H, q), 5.21(2H, brs), 6.12(1H, t), 6.70-6.87(3H, m), 7.34-7.48(5H, m), 7.74(1H, dd), 8.08(1H, t), 8.50(1H, dd).

MS m/z: 620(M+1)

{0503}

## 実施例397

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(チアゾリン-2,4-ジオン-5-イリデン)メチル[1]-ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

エタノール(6ml)中、実施例314の生成物(590mg)の溶液に、2,4-チアゾリンジオン(440mg)およびピペリジン(0.36ml)を加え、この混合溶液を3時間かけて還流まで熱した。溶媒を減圧下で蒸留除去し、クロロホルム、2-プロパノールおよび水を加えた。有機層を抽出し、溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣をクロロホルム-メタノール(5:1)で溶出してシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た(510mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.61-1.66(2H, m), 1.97-2.12(2H, m), 2.79-2.99(8H, m), 5.21(2H, brs), 6.25(1H, t), 6.90(1H, d), 7.34-7.52(7H, m), 7.81(1H, dd), 8.54(1H, dd).

MS m/z: 574(M+1)

{0504}

## 実施例398

4- (4-クロロフェニル) -1-[3- (5, 11-ジヒドロ-7-メタン  
スルホンアミド [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-イリデン) プ  
ロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を塩化メタンスルホン  
に換える以外は実施例402の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.64-1.69(2H, m), 1.89-2.05(2H, m), 2.24-2.77(8H, m),  
2.95(3H, s), 5.29(2H, brs), 6.10(1H, t), 6.84(1H, d), 7.06(1H, dd), 7.18  
-7.40(6H, m), 7.56(1H, dd), 8.42(1H, dd).

MS m/z: 540(M+1)

【0505】

実施例399

4- (4-クロロフェニル) -1-[3- (5, 11-ジヒドロ-7- (3-フ  
エニルウレイド) スルホン [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジン-5-  
イリデン) プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例44、工程2の化合物を実施例368、工程2の化合物  
に換える以外は実施例320の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.65-1.69(2H, m), 1.95-2.05(2H, m), 2.89-3.06(8H, m),  
5.31(2H, brs), 6.14(1H, t), 6.74-6.85(2H, m), 7.08-7.12(2H, m), 7.37-  
.64(8H, m), 7.80-7.84(2H, m), 8.44(1H, s), 8.54(1H, dd).

MS m/z: 645(M+1)

【0506】

実施例400

4- (4-クロロフェニル) -1-[3- (7- (3-シクロヘキシルウレイド  
) スルホン-5, 11-ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2, 3-b] ピリジ  
ン-5-イリデン) プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、イソシアン酸フェニルをイソシアン酸シクロヘキシルに換える  
以外は実施例399の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.07-1.81(14H, m), 2.23-2.58(8H, m), 3.22-3.35(1H, m),  
4.91(1H, s), 5.38(2H, brs), 6.17-6.29(2H, m), 6.96(1H, d), 7.34-7.51(

5H, m), 7.62-7.84(3H, m), 8.53(1H, dd).

MS m/z: 651(M+1)

[0507]

#### 実施例401

4-((4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(3-フェニルウレイド)スルホニル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、イソシアン酸フェニルをイソシアン酸プロピルに換える以外は実施例399の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.74(3H, t), 1.25-1.53(4H, m), 1.81-1.91(2H, m), 2.33-2.59(10H, m), 2.89(2H, q), 4.92(1H, s), 5.35(2H, brs), 6.20(1H, t), 6.44(1H, brs), 6.96(1H, d), 7.34-7.51(5H, m), 7.64(1H, dd), 7.78-7.85(2H, m), 8.54(1H, dd).

MS m/z: 611(M+1)

[0508]

#### 実施例402

4-((4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-トリフロロメタンスルホニアミド[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例44、工程2の生成物を実施例381の生成物に換える以外は実施例169の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.75-1.80(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 2.49-2.54(2H, m), 3.10-3.40(6H, m), 5.15(2H, brs), 5.52(1H, s), 5.97(1H, t), 6.58(1H, d), 6.80(1H, dd), 6.96(1H, d), 7.43-7.47(5H, m), 7.78(1H, dd), 8.51(1H, dd).

MS m/z: 593(M+1)

[0509]

#### 実施例403

1-[3-(7-(3-カルボキシ)プロピル-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾ

オキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

#### 工程1

TFA (8.0 ml) 中実施例361、工程1の生成物 (820 mg) の溶液に、トリエチルシラン (0.92 ml) を0℃にて加え、この混合溶液を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1:4) で溶出してシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-(3-メトキシカルボニル)プロピル[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オールを得た (636 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.93(2H, m), 2.34(2H, t), 2.59(2H, t), 2.74(2H, q), 3.47(2H, t), 3.67(3H, s), 5.33(2H, brs), 6.05(1H, t), 6.78(1H, d), 7.00(1H, dd), 7.09(1H, d), 7.29(1H, dd), 7.57(1H, dd), 8.52(1H, dd)。

[0510]

#### 工程2

表題化合物は、実施例48の生成物を工程1の生成物に換える以外は実施例133の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.37-1.57(2H, m), 1.63-1.87(4H, m), 2.10-2.36(6H, m), 2.36-2.61(6H, m), 4.83(1H, brs), 5.24(2H, brs), 6.14(1H, t), 6.72(1H, d), 7.00(1H, dd), 7.12(1H, d), 7.35(2H, d), 7.41-7.48(3H, m), 7.73(1H, d), 8.49(1H, dd)。

MS m/z: 533(M+1)

[0511]

#### 実施例404

1-[3-(7-ベンゾイルスルファモイル-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロ

フェニル) ピペリジン-4-オール

表題化合物は、イソシアン酸フェニルを塩化ベンゾイルに換える以外は実施例 399の手順に従って調製した。

MS m/z: 630(M+1)

【0512】

実施例405

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチルオキシ[1]ベンゾキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

DMF(20ml)中の実施例407の生成物(1.7g)の溶液に、クロロギ酸2-エチルヘキシル(0.62ml)を加え、この混合溶液を0℃にて1時間攪拌した。この反応混合溶液にクロロホルムおよび水を加えた。有機層を抽出し、溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣をクロロホルム-メタノール(30:1)で溶出してシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、キシレン(50ml)に溶解させた。この溶液を4時間かけて還流まで熱した。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、エタノールで再懸濁させ、表題化合物を得た(490ml)。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.60-1.65(2H, m), 1.91-1.99(2H, m), 2.41-2.52(2H, m), 2.70-2.89(6H, m), 4.90(2H, s), 5.19(2H, brs), 6.16(1H, t), 6.75-7.05(3H, m), 7.37-7.48(5H, m), 7.75(1H, dd), 8.52(1H, dd).

MS m/z: 561(M+1)

【0513】

実施例406

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,3-オキサジアゾール-3-イル)[1]ベンゾキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例407の生成物を実施例408の生成物に換える以外は実施例405の手順に従って調製した。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.58-1.63(2H, m), 1.87-1.96(2H, m), 2.40-2.51(2H, m), 2.63-2.85(6H, m), 5.14(2H, brs), 6.23(1H, t), 6.92(1H, d), 7.36-7.62(6H, m), 7.77-7.81(2H, m), 8.54(1H, dd).

MS  $m/z$ : 531( $M+1$ )

【0514】

実施例407

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-ヒドロキシアミドイノメトキシ-5, 11-[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例313の生成物を実施例49の生成物に換える以外は実施例355の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45-1.50(2H, m), 1.70-1.82(2H, m), 2.27-2.51(8H, m), 4.37(2H, s), 4.83(1H, s), 5.20(1H, brs), 5.57(2H, brs), 6.17(1H, t), 6.72-6.94(3H, m), 7.33-7.48(5H, m), 7.72(1H, dd), 8.49(1H, dd), 9.26(1H, s).

MS  $m/z$ : 535( $M+1$ )

【0515】

実施例408

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-ヒドロキシアミドイノ-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例313の生成物を実施例364の生成物に換える以外は実施例355の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45-1.50(2H, m), 1.73-1.81(2H, m), 2.28-2.51(8H, m), 4.83(1H, s), 5.79(2H, brs), 6.25(1H, t), 6.81(1H, d), 7.33-7.49(6H, m), 7.63-7.76(2H, m), 8.51(1H, dd), 9.48(1H, s).

MS  $m/z$ : 505( $M+1$ )

【0516】

実施例409

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-オキソ-3H-1,2,3,5-オキサジアゾール-4-イル)メチルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

THF(20ml)中の実施例407の生成物(700mg)の溶液に、ピリジン(0,21ml)および塩化チオニル(0,1ml)を0℃にて加え、この混合溶液を室温にて30分間攪拌した。この反応混合溶液に水、クロロホルムおよび2-プロパノールを加えた。有機層を抽出、溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、クロロホルム-メタノール(5:1)で溶出してシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た(170mg)。

MS m/z: 581(M+1)

[0517]

実施例410

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン]プロピル]ピペリジン-4-オール

THF(20ml)中の実施例407の生成物(700mg)の溶液に、チオカルボニルジイミダゾール(280mg)を加え、この混合溶液を室温にて30分間攪拌した。この反応混合溶液に水および酢酸エチルを加えた。有機層を抽出し、溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣に、THF(50ml)およびボロントリフルオロジエチルエタート(0,8ml)を加え、この混合溶液を室温にて1時間攪拌した。この反応混合溶液にクロロホルム、2-プロパノールを加えた。有機層を抽出し、溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、アセトンで再懸濁させ、表題化合物を得た(180mg)。

MS m/z: 577(M+1)

[0518]

実施例411

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-エトキシカルボニルアセチル[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデ

ン) プロピル]ピペリジン-4-オール

THF (3.0 ml) 中の実施例 315 の生成物 (250 mg) の溶液に、LDA (0.51 mol/L THF-ヘキサン溶液, 3.0 ml) を -78℃ にて加え、この混合溶液を室温にて 20 分間撹拌した。この反応混合溶液を再び -78℃ まで冷却し、エチルクロロホルメート (76 μl) を加え、室温にて 1 時間撹拌した。この混合溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液および塩化ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸留除去した。残渣を、クロロホルム-メタノール (10:1) で溶出してシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、穂湯代化合物を得た (280 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26(3H, t), 1.67-1.85(2H, m), 1.93-2.13(2H, m), 2.28-2.47(4H, m), 2.47-2.60(2H, m), 2.60-2.76(2H, m), 3.94(2H, s), 4.21(2H, q), 5.60(2H, brs), 6.22(1H, t), 6.88(1H, d), 7.29-7.34(3H, m), 7.43(2H, d), 7.59(1H, d), 7.71(1H, dd), 7.97(1H, d), 8.53(1H, d)。

MS m/z: 561(M+1)

[0519]

実施例 412

4-(4-フルオロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-ヒドロキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

DMF (10 ml) 中の 5-(3-プロモプロピルイデン)-5,11-ジヒドロ-7-ヒドロキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン (2.59 g) の溶液に、4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン (1.02 g) およびトリエチルアミン (835 μM) を加えた。この溶液を室温にて 23 時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで溶出し、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し (87:10:3 酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン)、0.9 g (39%) の変態化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ: 1.64-1.69 (2H, m), 1.74-1.85 (2H, m), 2.27-2.52 (8H, m)

, 4.81 (1H, s), 5.16 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.62-6.71 (3H, m), 7.12 (2H, t), 7.40-7.51 (3H, m), 7.72 (1H, dd), 8.48 (1H, dd), 9.09 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 447 (M + 1).

【0520】

実施例413

4-(4-フルオロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-カルボキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例169の化合物を化合物412から誘導したトリフレートに換える以外は実施例118の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD)  $\delta$ : 1.78-1.85 (2H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.57-2.70 (2H, m), 3.06-3.35 (7H, m), 5.06-5.81 (2H, brs), 6.23 (1H, t), 6.77 (1H, d), 7.00-7.11 (2H, m), 7.37-7.56 (3H, m), 7.65-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, d), 8.48 (1H, dd).

MS  $m/z$ : 475

【0521】

実施例414

4-(4-フルオロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-[1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、実施例413の化合物のメチルエステルから始めて、実施例27の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.57-2.14 (12H, m), 2.34-2.45 (4H, m), 2.50-2.61 (2H, m), 2.63-2.78 (2H, m), 5.22-5.43 (2H, brs), 6.14 (1H, t), 6.95-7.10 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 8.50 (1H, dd).

MS  $m/z$ : 489

【0522】

実施例415

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-ジエチル

カルバモイルー [1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)  
プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ジメチルアミンをジエチルアミンに換える以外は実施例316  
の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18-1.30 (6H, m), 1.65 (2H, d), 1.80 (1H, s), 2.05 (2  
H, dt), 2.30-2.45 (4H, m), 2.50 (2H, t), 2.60-2.70 (2H, m), 3.35-3.50 (4  
H, m), 5.30 (2H, brs), 6.15 (1H, t), 6.83 (1H, d), 6.90 (1H, dd), 7.10 (1  
H, dd), 7.23-7.35 (3H, m), 7.40 (2H, d), 7.56 (1H, dd), 8.50 (1H, dd).

MS m/z: 563

#### [0523]

##### 実施例416

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-フェニル  
スルホニルカルバモイルー [1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-  
イリデン) プロピル]ピペリジン-4-オール

無水THF (20 mL) 中の実施例44の化合物 (0.511 g, 1.1 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム (鉱油中60%, 48 mg, 1.2 mmol) を加え、この懸濁液を20分間攪拌しながらアルゴン化で40℃に熱した。イソシアヌ酸フェニルスルホニル (160 μL, 1.2 mmol) を加え、この混合溶液を14時間攪拌した。次いで、溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、未精製の生成物を得た。この固体物質を20 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で2回、次いで20 mLのMeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) で2回洗浄し、表題化合物を得た (274 mg)。

MS m/z: 647

#### [0524]

##### 実施例417

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-メトキシ  
カルボニルカルバモイルー [1]ベンゾオキセピノ[2, 3-b]ピリジン-5-  
イリデン) プロピル]ピペリジン-4-オール

無水THF (5 mL) 中の実施例44の化合物 (0.214 g, 0.46 mmol)

0.1) の溶液に、水酸化ナトリウム (鉱油中 60%, 2.8 mg, 0.7 mmol) を加え、この懸濁液を 20 分間攪拌しながらアルゴン下で 50℃ に熱した。インシアンナトギ酸メチル (5.6  $\mu$ l, 0.7 mmol) を加え、この混合溶液を 14 連続攪拌した。次いで、溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、未精製生成物を得た。残液を、メタノール勾配 (0~4% MeOH, 1 時間) においてジクロロメタン/2, 0 M アンモニアで溶出してシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た (10.2 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.60-1.65 (2H, m), 1.80 (1H, s), 2.05 (2H, dt), 2.30-2.45 (4H, m), 2.50 (2H, t), 2.60-2.70 (2H, m), 3.35 (3H, s), 5.30 (2H, br s), 6.15 (1H, t), 6.83 (1H, d), 6.90 (1H, dd), 7.10 (1H, dd), 7.23-7.35 (3H, m), 7.40 (2H, d), 7.56 (1H, dd), 8.50 (1H, dd).

MS  $m/z$ : 565

【0525】

実施例 418

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-(R-3-エトキシカルボニル-ピペリジン-1-イル)-カルバモイル-1)]-ペンソオキシビノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン) プロピル]ピペリジン-4-オール

工程 1

R-エチルニペコタート-L-タートラート (R-ethyl nipecotate-L-tartrate) (1.53 g) を水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルにより遊離塩基化 (freebased) させた。有機層を蒸発させ、結果生じたアミンを THF (10 mL) 中に再溶解させ、カルボニルジイミダゾール (0.81 g) で処理した。結果生じた溶液を室温にて 23 時間攪拌し、真空下で濃縮し、アセトニトリル (5 mL) 中に再溶解させた。この溶液をヨウ化メチル (0.347 mL) で処理し、室温にて 18 時間攪拌した。

【0526】

工程 2

実施例 44 の化合物 (0.7 g) を THF (25 mL) 中に懸濁させ、水酸化

ナトリウム (0.036 g) で処理し、室温にて1時間攪拌した。結果生じたアニオンを工程1で調製したイミダゾール塩に加え、この溶液を18時間かけて還流まで熱した。未精製物質を次いでシリカゲル上にのせ、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し (87:10:3 酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン)、0.278 g (64%) の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ: 1.11-1.21 (3H, m), 1.45-2.0 (8H, m), 2.15-2.40 (6H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.95-4.15 (3H, m), 5.31 (2H, brs), 6.14 (1H, t), 6.78 (1H, d), 6.92 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.33 (2H, d), 7.42-7.47 (3H, m), 7.72 (1H, dd), 8.50 (1H, dd)。

ESI-MS m/z: 646 (M + 1)。

#### 【0527】

##### 実施例419

4- (4-クロロフェニル) -1-[3- (5, 11-ジヒドロ-7- (R-3-エトキシカルボニル-ピペリジン-1-イル) -カルバモイル- [1]ベンゾオキセピノ [2, 3-b]ピリジン-5-イル) デン) プロピル]ピペリジン-4-オール

実施例418の化合物 (0.195 g) を THF (1 mL) 中に溶解させ、水酸化リチウム水溶液 (0.0084 g) で処理し、室温にて18時間攪拌した。結果生じた溶液を真空下で濃縮し、残渣を水-アセトニトリル、0.1% 蟻酸で溶出して、逆相固体相抽出カラムを用いたクロマトグラフィーにて精製し、0.153 g (77%) の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ: 1.55-2.25 (8H, m), 2.30-2.80 (10H, m), 3.22 (1H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 5.41 (2H, brs), 6.35 (1H, t), 6.98 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.64 (3H, m), 7.90 (1H, dd), 8.50 (1H, s), 8.70 (1H, dd)。

ESI-MS m/z: 618 (M + 1)。

#### 【0528】

##### 実施例420

4- (4-クロロフェニル) -1-[3- (5, 11-ジヒドロ-7- (4-エ

トキシカルボニル-ピペリジン-1-イル)-カルバモイル-[1]ベンゾオキシセビン[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、R-エチルニペコタート-L-タートラートをエチルイソニペコタートに換える以外は実施例418の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (3H, t), 1.60-1.80 (4H, m), 1.90-2.05 (4H, m), 2.25-2.65 (10H, m), 2.90-3.15 (2H, m), 4.05-4.25 (4H, m), 5.30 (2H, brs), 6.15 (1H, t), 6.75-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40 (2H, d), 7.56 (1H, dd), 8.45 (1H, dd).

MS m/z: 647

[0529]

実施例421

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-(4-カルボキシ-ピペリジン-1-イル)-カルバモイル-[1]ベンゾオキシセビン[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

MeOH (5 mL) 中の実施例420の化合物 (91 g, 0.14 mmol) の溶液を、水酸化リチウム (5 mL, 2 mmol) の0.4 M溶液で処理し、3時間撹拌した。5 mLの0.4 NのHClを加えた後、溶媒を減圧下で除去し、未精製生成物を得た。残渣をジクロロメタン:メタノール勾配 (0~50% MeOH, 1時間) で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た (48 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD) δ: 1.60-1.65 (2H, m), 2.10-2.70 (10H, m), 5.30 (2H, brs), 6.15 (1H, t), 6.80-6.90 (2H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.62 (1H, dd), 8.48 (1H, dd).

MS m/z: 619

[0530]

実施例422

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ-7-(S-3-エトキシカルボニル-ピペリジン-1-イル)-カルバモイル-[1]ベンゾ



オキセキノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン) プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、R-エチルニベコタート-L-タルトラートをエチル(S)-ニベコタート-D-タルトラートに換える以外は実施例428の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (3H, t), 1.30-1.70 (5H, m), 1.94-2.05 (3H, m), 2.25-2.65 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 4.05-4.25 (4H, m), 5.30 (2H, brs), 6.15 (1H, t), 6.75-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, d), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40 (2H, d), 7.56 (1H, dd), 8.45 (1H, dd).

MS m/z: 647

[0531]

実施例423

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5, 11-ジヒドロ7-エトキシカルボニル-[1]ベンゾオキセキノ[2, 3-b]ピリジン-5-イリデン) プロピル]ピペリジン-4-オール

実施例169の化合物(0.166g)をDMF(1mL)に溶解させ、酢酸パラジウム(II)(0.007g)、1, 3-ビス-ジフェニルホスフィノプロパン(0.012g)、トリエチルアミン(0.1mL)およびエタノール(1mL)で処理し、COバルーン下で60℃にて18時間攪拌した。結果生じた溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製した(87:10:3 酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン)。残渣を、水-アセトニトリル、0.1%濃度で溶出して逆相固体相抽出カラムでのクロマトグラフィーにてさらに精製し、0.114g(73%)の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ: 1.28 (3H, t), 1.40-1.55 (2H, m), 1.71-1.85 (2H, m), 2.20-2.60 (6H, m), 3.22 (2H, m), 4.28 (2H, q), 5.00-5.60 (2H, brs), 6.21 (1H, t), 6.92 (1H, d), 7.40-7.80 (8H, m), 8.50 (1H, d).

ESI-MS m/z: 519 (M+1).

[0532]

## 実施例424

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(エトキシカルボニル)-オキシカルボニル-[1]ベンゾオキシセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

エタノールをグリオキシル酸エチルに換える以外は実施例423の手順に従い、0.041g(26%)の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ: 1.10-1.30 (3H, m), 1.35-1.55 (2H, m), 1.60-1.85 (2H, m), 2.20-2.60 (6H, m), 3.32 (2H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.87 (2H, s), 5.00-5.60 (2H, brs), 6.21 (1H, t), 6.92 (1H, d), 7.2-7.90 (8H, m), 8.50 (1H, d).

ESI-MS m/z: 577 (M+1).

{0533}

## 実施例425

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-シクロヘキシルオキシカルボニル-[1]ベンゾオキシセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

エタノールをシクロヘキサノールに換える以外は実施例423の手順に従って、0.050g(32%)の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD) δ: 1.30-2.20 (14H, m), 2.53-2.60 (2H, m), 2.95-3.32 (6H, m), 5.00 (1H, m), 5.00-5.60 (2H, brs), 6.28 (1H, t), 6.92 (1H, d), 7.40-7.55 (8H, m), 7.95 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.50 (2H, m).

ESI-MS m/z: 573 (M+1).

{0534}

## 実施例426

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-ブロボキシ)カルボニル-[1]ベンゾオキシセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

無水DMF(5mL)中の実施例118の化合物(109mg, 0.22mmol)の溶液に、炭酸カリウム(91mg)、次いでヨウ化プロピル(24μL

、0.66 mmol)を加えた。この混合溶液を14時間かけて55℃まで熱した。この混合溶液を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、水(200 mL)、次いで塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣を、ジクロロメタン:メタノール勾配(0~5% MeOH、1時間)を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、表題化合物を得た(103 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06 (3H, t), 1.50-2.10 (4H, m), 2.14-2.25 (2H, m), 2.31-2.75 (1H, m), 4.28 (2H, t), 6.15 (1H, t), 6.83 (1H, d), 7.24-7.38 (3H, m), 7.42 (2H, d), 7.59 (1H, dd), 7.78 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 8.50 (1H, dd)。

MS m/z: 533

【0535】

実施例427

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-ブトキシ)カルボニル-[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

エタノールをn-ブタノールに換える以外は実施例423の手順に従い、0.65 g (45%)の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD) δ: 0.85-0.91 (3H, m), 1.25-1.45 (2H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.53-2.60 (2H, m), 3.15-3.38 (6H, m), 4.12-4.21 (2H, m), 5.00-5.60 (2H, brs), 6.10 (1H, t), 6.76 (1H, d), 7.22-7.40 (3H, m), 7.71 (1H, m), 7.95 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.41 (1H, m)。

ESI-MS m/z: 547 (M+1)。

【0536】

実施例428

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-ブトキシ)カルボニル-[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化プロピルを2-ブロモプロパンに換える以外は実施例426の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-2.10 (8H, m), 2.14-2.25 (2H, m), 2.31-2.75 (10H, m), 5.15-5.60 (2H, m), 6.15 (1H, t), 6.83 (1H, d), 7.24-7.38 (3H, m), 7.44 (2H, d), 7.59 (1H, dd), 7.80 (1H, dd), 8.02 (1H, d), 8.50 (1H, dd).  
MS  $m/z$ : 533

【0537】

実施例429

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-シクロペンチル-オキシカルボニル-[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化プロピルをホウ化シクロペンチルに換える以外は実施例426の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{Me}_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 1.23-1.33 (1H, m), 1.50-2.04 (10H, m), 2.27-2.41 (2H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 3.30-3.62 (5H, m), 5.21-5.85 (3H, m), 6.15 (1H, t), 6.85 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.60-7.82 (2H, m), 8.04 (1H, d), 8.61 (1H, dd).

MS  $m/z$ : 559

【0538】

実施例430

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-メルホリノエチル-1-イル)-オキシカルボニル-[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化プロピルを塩化2-メルホリノエチルに換える以外は実施例426の手順に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62-1.70 (2H, m), 1.90-2.13 (2H, m), 2.30-2.80 (14H, m), 3.62-3.75 (4H, m), 4.41 (2H, t), 5.11-5.62 (2H, brs), 6.19 (1H, t), 6.83 (1H, d), 7.23-7.38 (3H, m), 7.42 (2H, d), 7.59 (1H, dd), 7.78 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 8.50 (1H, dd).

MS m/z: 604

【0539】

実施例431

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2,2-ジエチルアミノエチル)-1-イル)-オキシカルボニル-[1]ベンゾオキサピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン]プロピル]ピベリジン-4-オール

表題化合物は、ヨウ化プロピルを塩化2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルに換える以外は実施例426の手順に従って調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06 (6H, t), 1.62-1.71 (2H, m), 1.93-2.10 (2H, m), 2.30-2.75 (12H, m), 2.85 (2H, t), 4.38 (2H, t), 5.20-5.58 (2H, brs), 6.15 (1H, t), 6.83 (1H, d), 7.24-7.38 (3H, m), 7.42 (2H, d), 7.59 (1H, dd), 7.78 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 8.50 (1H, dd).

MS m/z: 590

【0540】

実施例432

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-2,2-ジメチルプロピノイル-オキシメチル)-オキシカルボニル-[1]ベンゾオキサピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン]プロピル]ピベリジン-4-オール

ピバル酸クロロメチルに換える以外は実施例426の手順に従い、0.36 g (77%)の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18 (9H, s), 1.58-1.72 (2H, m), 1.85-2.85 (10H, m), 5.00-5.60 (2H, brs), 5.94 (2H, s), 6.17 (1H, t), 6.82 (1H, d), 7.22-7.42 (5H, m), 7.56 (1H, dd), 7.80 (1H, dd), 7.99 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.46 (1H, dd).

ESI-MS m/z: 605 (M+1).

【0541】

実施例433

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-ヒ

ドキシエチル-1-イル)-オキシカルボニル-[1]ベンゾオキセピノ[2,3-*b*]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

エタノールをエチレングリコールに換える以外は実施例423の手順に従い、0.072g(4.2%)の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD) δ: 1.80-2.00 (4H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.15-3.45 (5H, m), 3.75 (2H, dd), 4.24 (2H, dd), 5.00-5.60 (2H, brs), 6.10 (1H, t), 6.76 (1H, d), 7.18-7.42 (5H, m), 7.71 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.41 (1H, m).

ESI-MS *m/z*: 535 (*M* + 1).

#### 【0542】

実施例4~7、9~11、13~16、20、80~82、84、87~88、92~110、112~113、116、119、121、124~127、129、136~137、189、193~195、201、202、206~210、213~214、216~217、233、236、238~241、243~247、250~251、257~259、264~268、270~272、276~278、282~287、298~304、305、307~309、313、315、327および337~344は、図6および11に示しており、図1~5、7、8A~8C、9A~9E、10A~10d、12および13に記載した概略図および上記の手順により調製し得る。

#### 【0543】

さらなる規定実験を用いることなく、当業者は、本明細書で記述した本発明の特定の具体例との多くの等価物を認識することができ、または確かめることができるであろう。そのような等価物は、以下の請求項に含まれることが意図されている。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、構造式(1)によって表される化合物の調製を示す模式図である。

【図2】 図2は、化合物(VI-b)によって表される化合物の調製を示す模式図である。

【図3】 図3は、構造式(I)によって表される化合物の調製を示す模式図である。

【図4】 図4は、構造式(I)によって表される化合物の調製を示す模式図であり、ここに、Zは構造式(III)によって表され、Z中の環Aおよび/または環Bは $R^{4'}$ で置換される。

【図5】 図5は、構造式(I)によって表される化合物の調製を示す模式図であり、ここに、Zは構造式(III)によって表され、Z中の環Aおよび/または環Bは、 $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-COOR^{7'}$ 、 $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-OC(O)R^{7'}$ 、 $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-C(O)-NR^{2'}R^{2'}$ または $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-NHC(O)-O-R^{8'}$ 、 $R^{4'}$ で置換される。

【図6A-図6Z】 図6A-図6Zは、本発明の例示的な化合物の構造を示す。

【図7】 図7は、構造式(I)によって表される化合物の調製を示し、ここに、Z中は構造式(III)によって表され、Z中の環Aおよび/または環Bは $R^{4'}$ で置換される。

【図8A】 図8Aは、4-(4-クロロフェニル)-4-フルオロピペリジンの調製を示す模式図である。

【図8B】 図8Bは、4-4-アジド-4-(4-クロロフェニル)ピペリジンの調製を示す模式図である。

【図8C】 図8Cは、4-(4-クロロフェニル)-4-メチルピペリジンの調製を示す模式図である。

【図9A】 図9Aは、構造式(I)、(VII)および(VIII)によって表される化合物の調製を示す模式図であり、ここに、 $R^1$ はアミンである。

【図9B】 図9Bは、構造式(I)、(VII)および(VIII)によって表される化合物の調製を示す模式図であり、ここに、 $R^1$ はアルキルアミンである。

【図9C】 図9Cは、2-(4-クロロフェニル)-1-(N-メチル)エチ

ルアミンの調製を示す模式図である。

【図9D】 図9Dは、3-(4-クロロフェニル)-3-クロロ-1-ヒドロキシプロパンの調製を示す模式図である。

【図9E】 図9Eは、3-(4-クロロフェニル)-1-N-メチルアミノプロパンの調製を示す模式図である。

【図10A】 図10Aは、3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-N-メチルアミノプロパンの調製を示す模式図である。

【図10B】 図10Bは、1-(4-クロロベンゾイル)-1,3-プロピレニアミンの調製を示す模式図である。

【図10C】 図10Cは、構造式(I)、(VII)、(VIII)、(IX)および(XI)によって表される化合物の調製についての3つの手法を示す模式図であり、ここに、Zは構造式(III)によって表され、Z中の環Aまたは環Bは、 $R^{10}$ で置換される。図10Cにおいて、 $R^{10}$ は、 $-(O)-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-C(O)-NR^{11}R^{12}$ 、uは1、tは0である。

【図10D】 図10Dは、4-(4-クロロフェニル)-4-ピリジンの調製を示す模式図である。

【図11A-11T】 図11A-11Tは、本発明の例示的な化合物の構造を示す。

【図12】 図12は、式(VI-e)の化合物の調製を示す模式図である。

【図13】 図13は、式(VI-e)の化合物の調製を示す模式図である。



【图1】

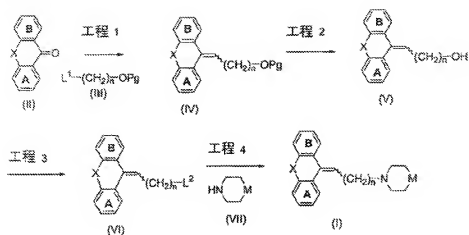


Figure 1

【图2】

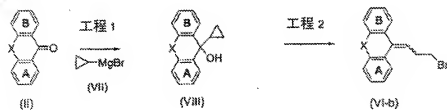


Figure 2

【図3】

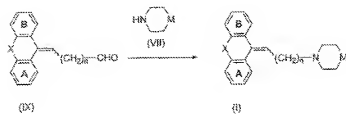


Figure 3

【図4】



Figure 4

【図5】

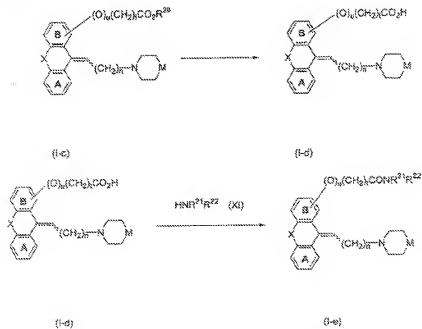


Figure 5

【图6A】

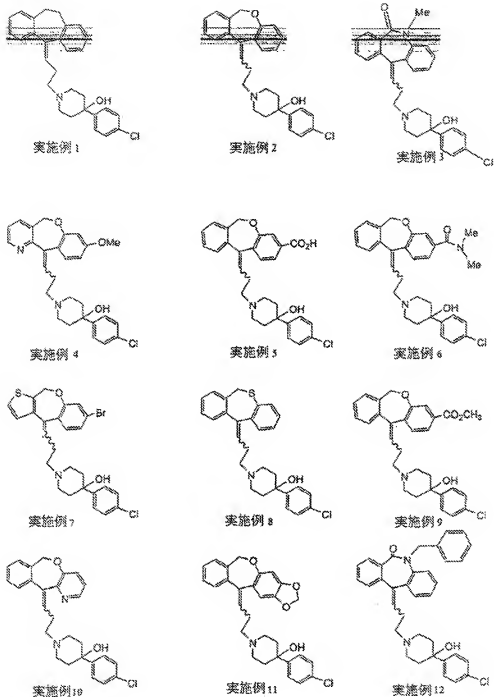


Figure 6A

【图6B】

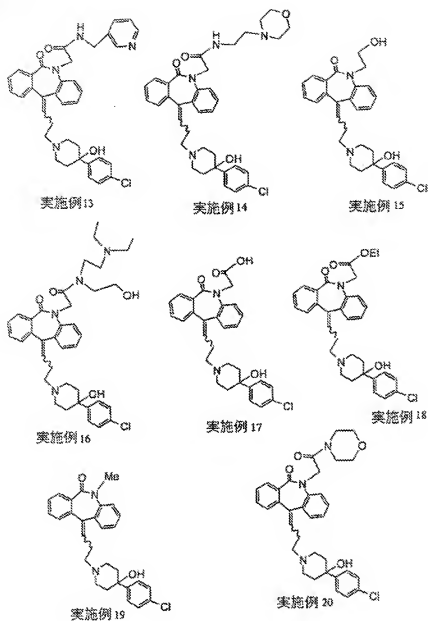


Figure 6B



【图6D】

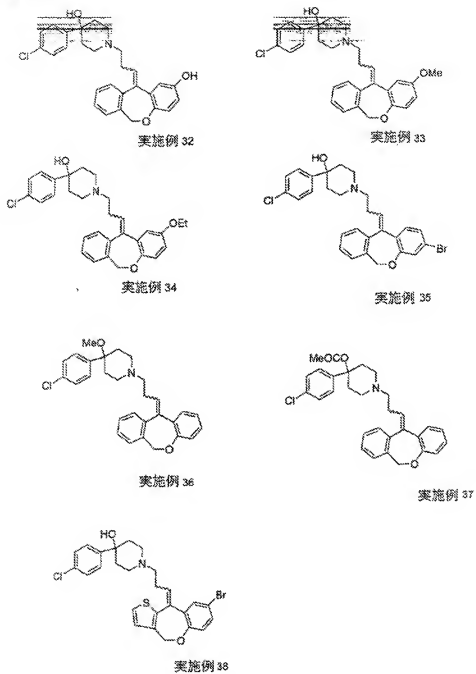
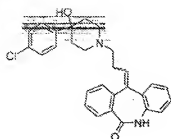
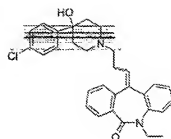


Figure 6D

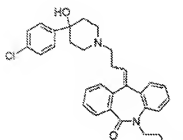
【図6E】



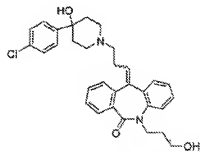
実施例 39



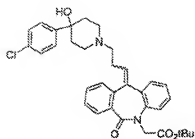
実施例 40



実施例 41



実施例 42



実施例 43

Figure 6E

【图6F】

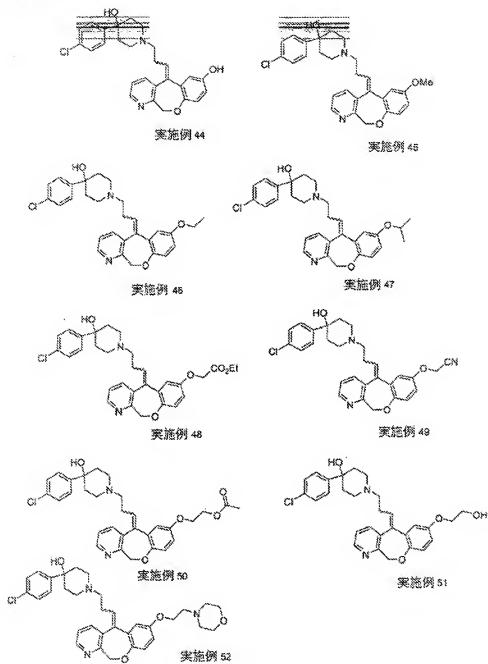
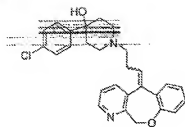


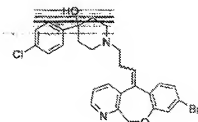
Figure 6F



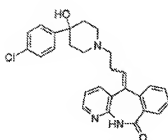
【図6G】



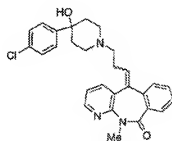
実施例 53



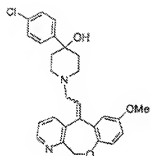
実施例 54



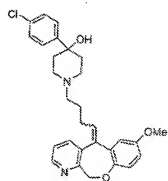
実施例 55



実施例 56



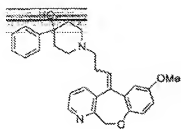
実施例 57



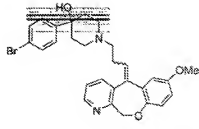
実施例 58

Figure 6G

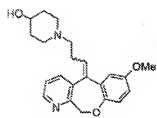
【图6H】



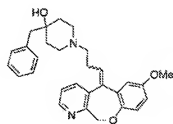
实施例 59



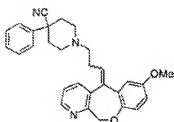
实施例 60



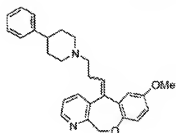
实施例 61



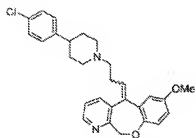
实施例 62



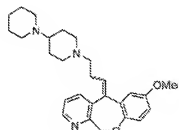
实施例 63



实施例 64



实施例 65



实施例 66

Figure 6H

【图 61】

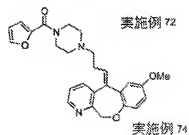
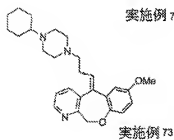
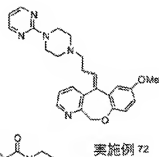
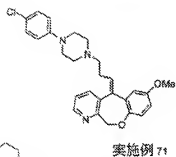
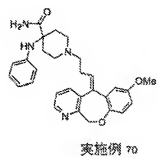
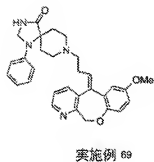
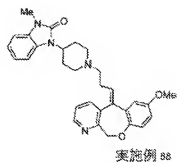
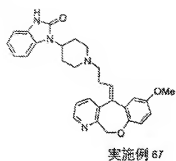


Figure 61

【图6】

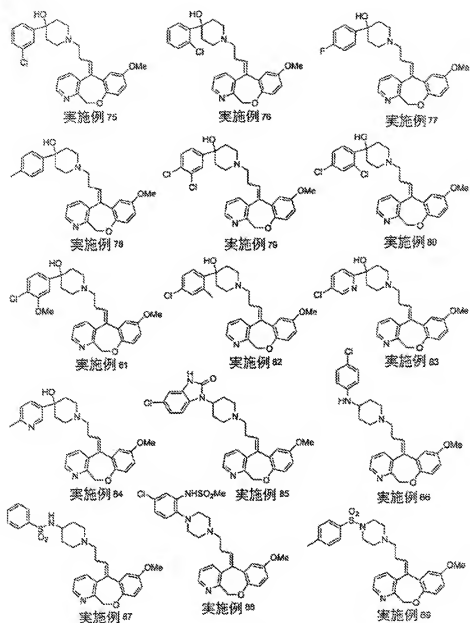


Figure 6J

【图 6 K】

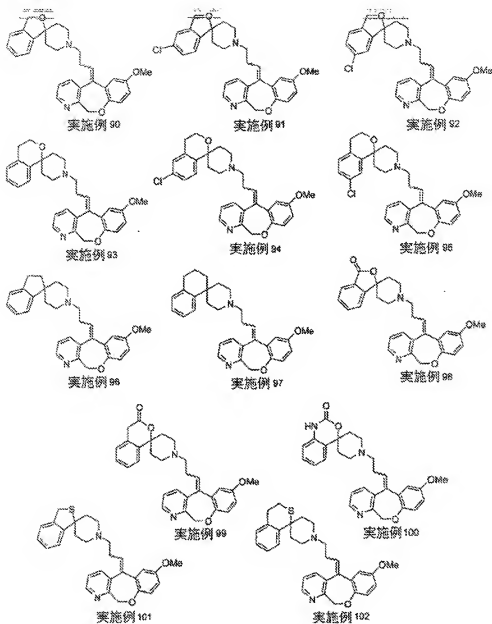


Figure 6K

【図6L】

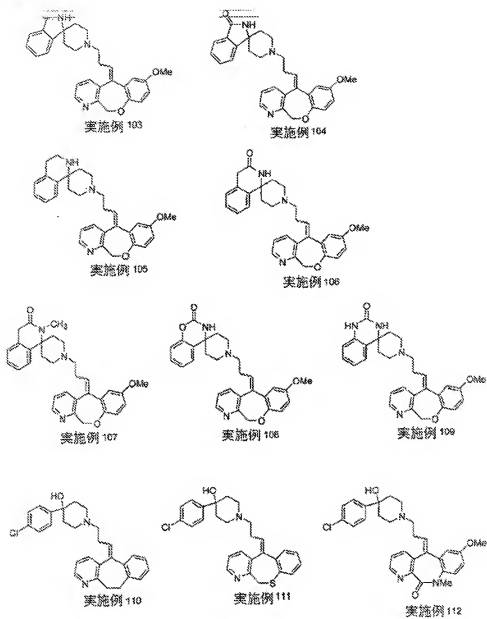


Figure 6L

【例6M】

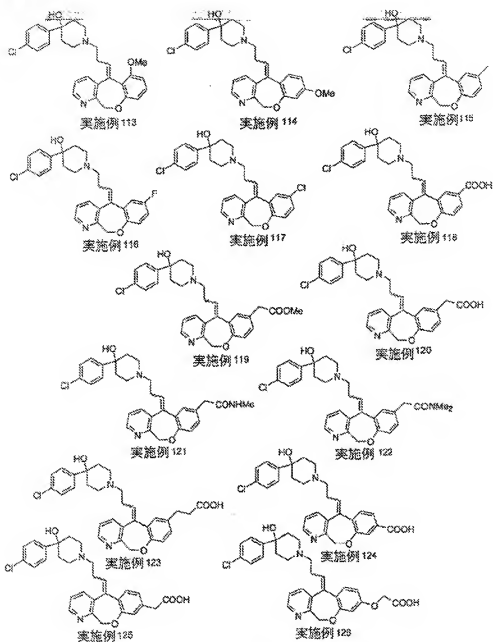


Figure 6M

[圖 6N]

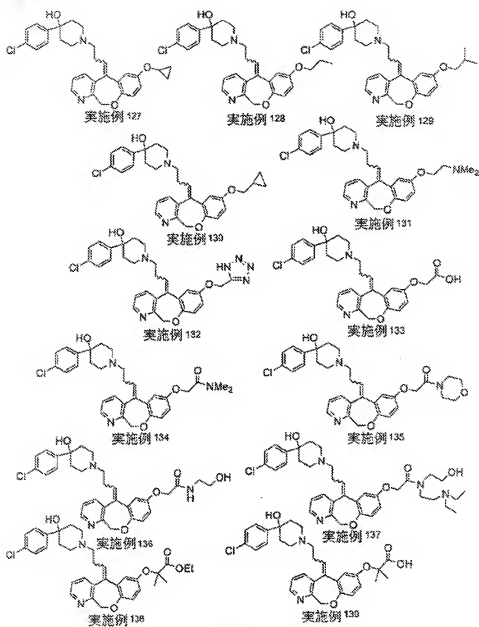


Figure 6N



【図60】

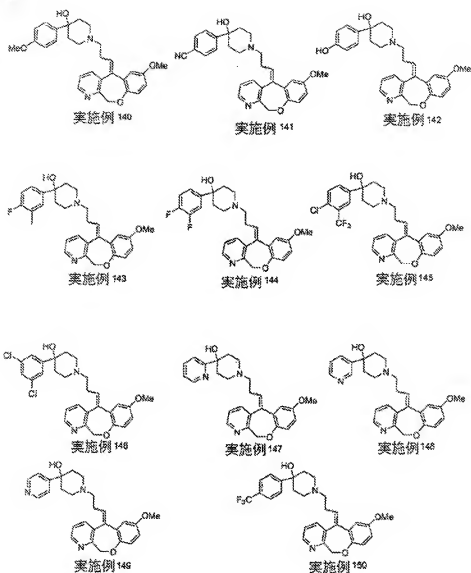


Figure 60

【図6P】

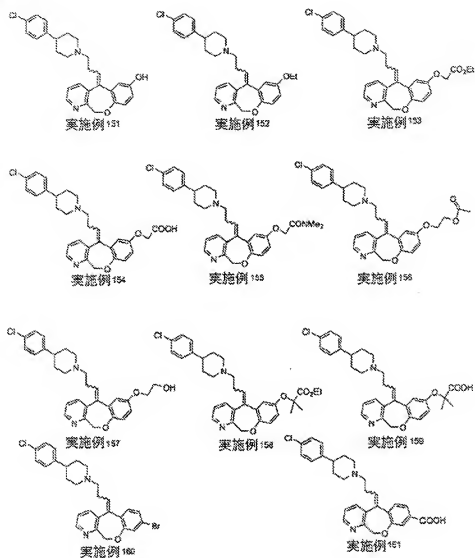


Figure 6P

【图6Q】

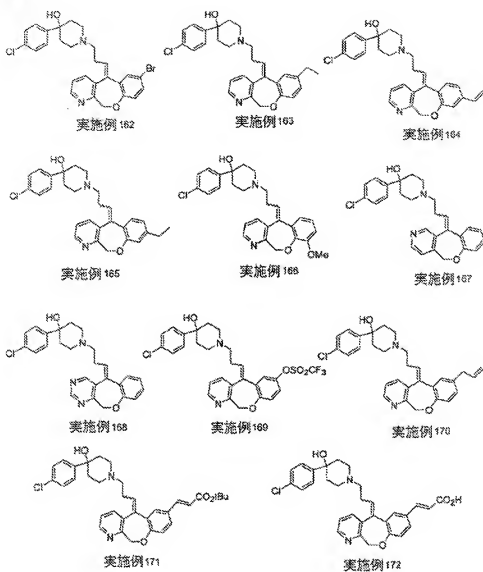
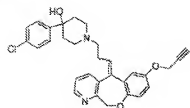
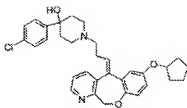


Figure 6Q

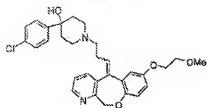
【圖6R】



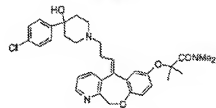
実施例 173



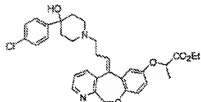
実施例 174



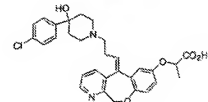
実施例 175



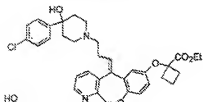
実施例 176



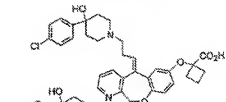
実施例 177



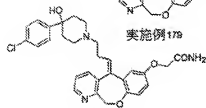
実施例 178



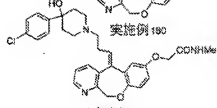
実施例 179



実施例 180



実施例 181



実施例 182

Figure 6R

【図 65】

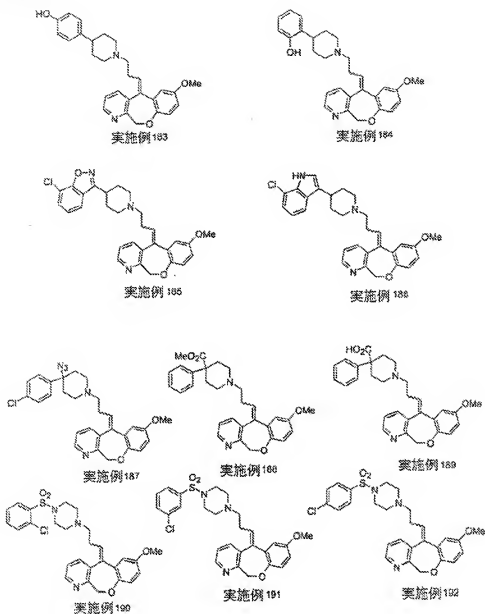


Figure 65

【図6T】

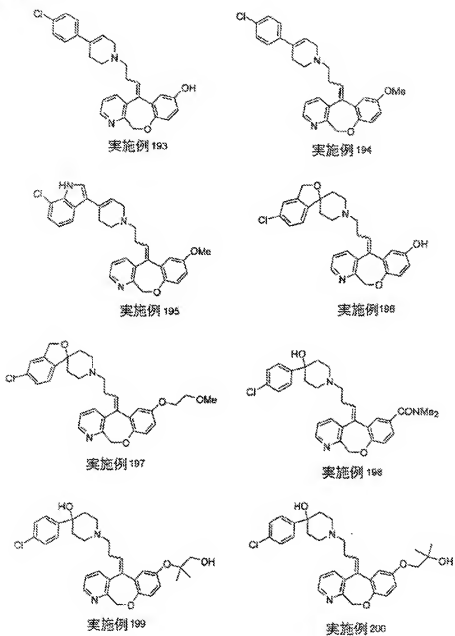


Figure 6T

【図6U】

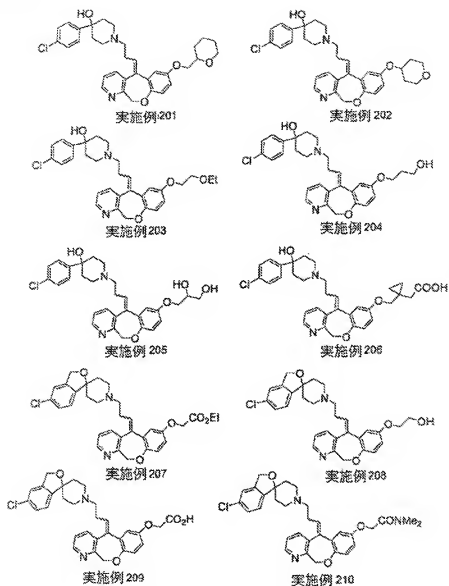


Figure 6U

【图6V】

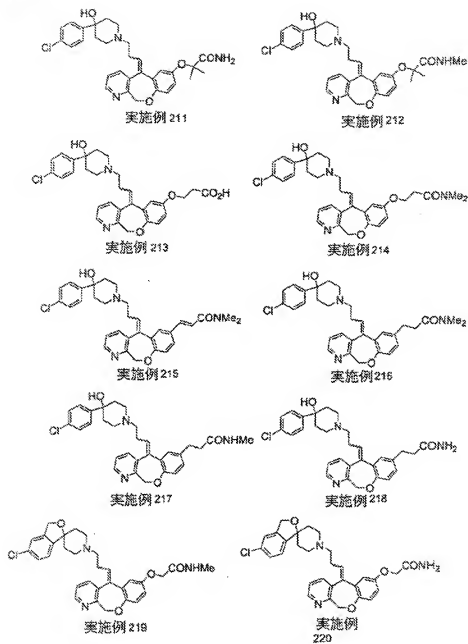


Figure 6V



[图6W]

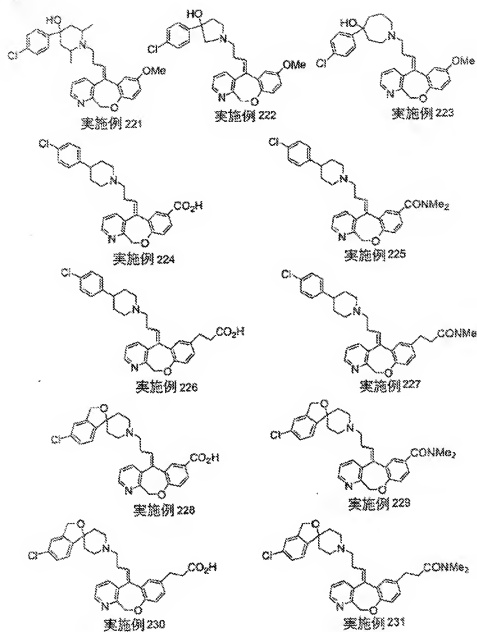


Figure 6W

【图 6X】

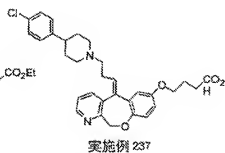
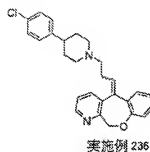
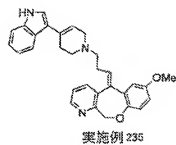
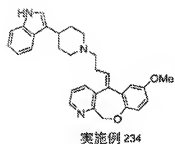
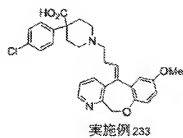
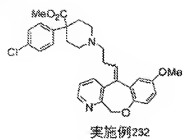


Figure 6X

【图6 Y】

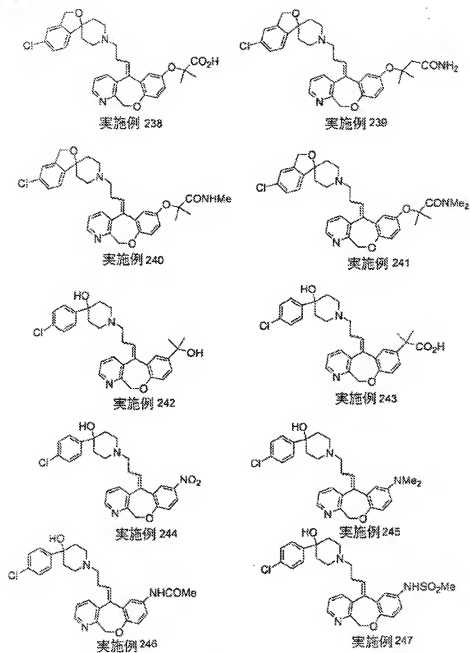


Figure 6Y

【圖 6 Z】

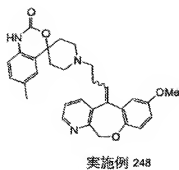


Figure 6Z

【圖 7】

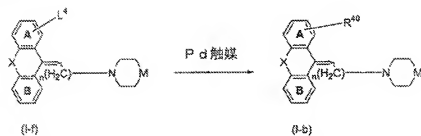
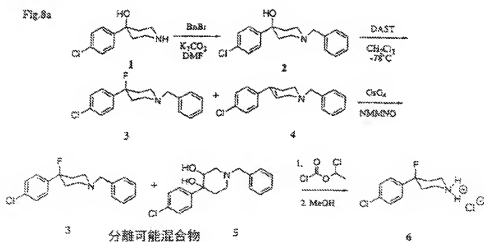


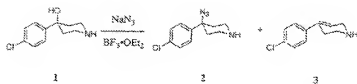
Figure 7

【圖 8 A】



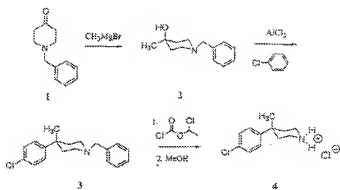
【図8B】

Fig. 8b



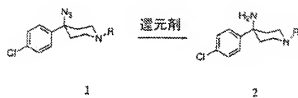
【図8C】

Fig. 8c



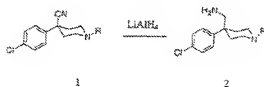
【図9A】

Fig. 9a



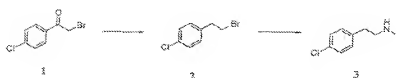
【図9B】

Fig. 9b



## 【図9C】

Fig. 9c



## 【図9D】

Fig. 9d



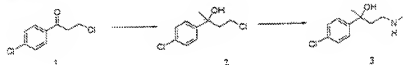
## 【図9E】

Fig. 9e



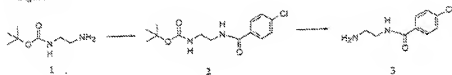
## 【図10a】

Figure 10a



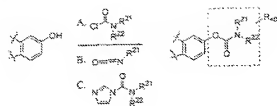
## 【図10b】

Figure 10b



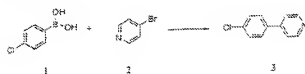
【図10c】

Figure 10c



【図10d】

Figure 10 d



【图11A】

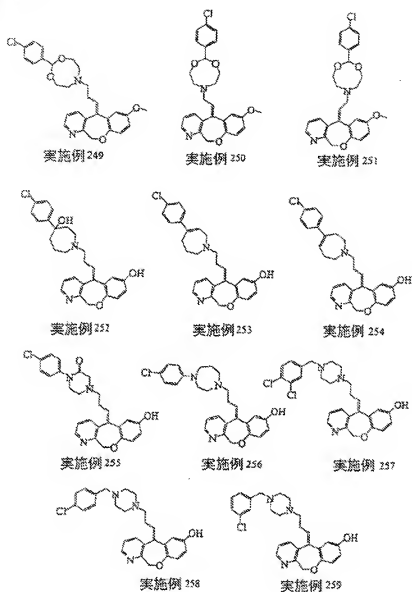
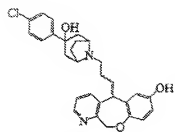


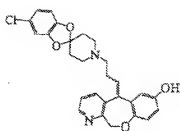
Figure 11A



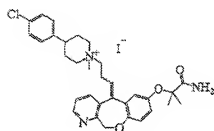
【图11B】



实施例 260



实施例 261



实施例 262

Figure 11B

【图11C】

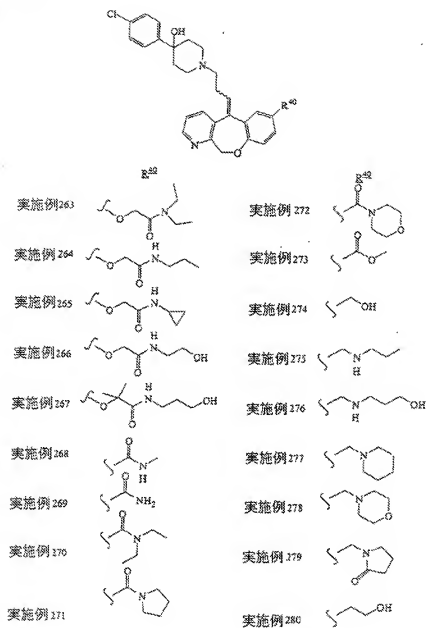


Figure 11C



【図11E】

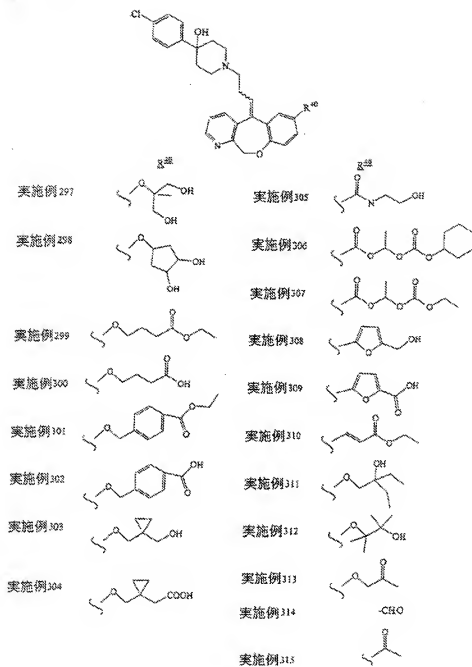


Figure 11E

【図11F】

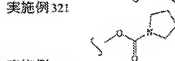
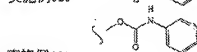
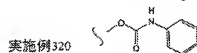
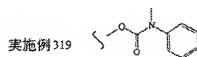
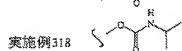
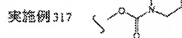
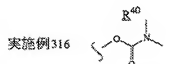
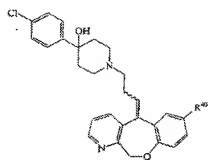
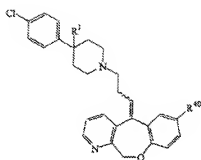


Figure 11F

【例 11G】



	$R^1$	$R^{10}$
実施例 323	-CN	-OCH <sub>3</sub>
実施例 324	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>
実施例 325	-NH <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>
実施例 326	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
実施例 327	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
実施例 328	-F	-OH
実施例 329	-CH <sub>3</sub>	-OH
実施例 330	-CH <sub>3</sub>	

Figure 11G

【图11H】

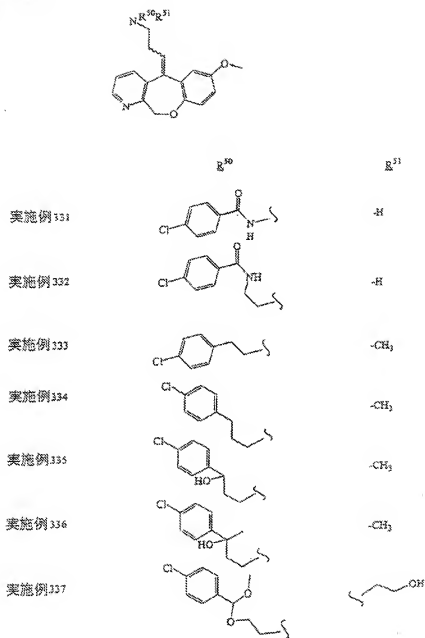


Figure 11H

【图111】

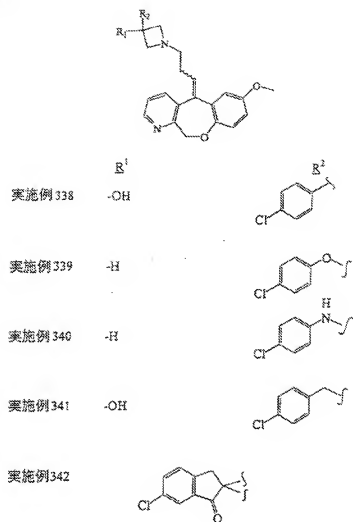


Figure 111



【図11J】

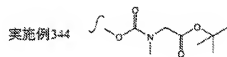
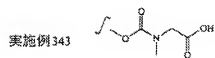
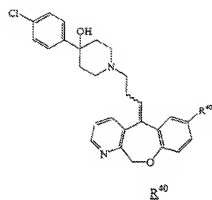


Figure 11J

【図11K】

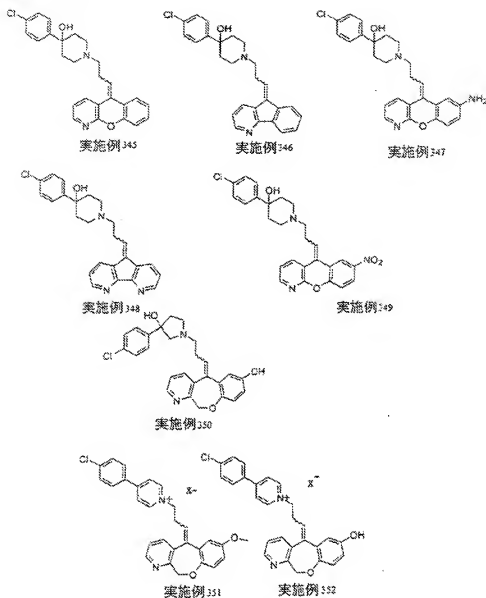


Figure 11K

【図 11L】

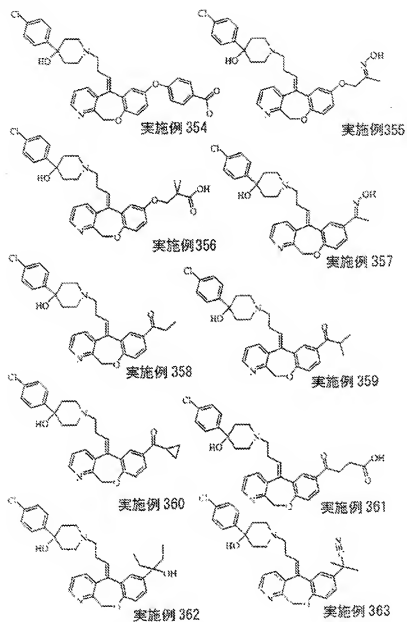


Figure 11L

【図11M】

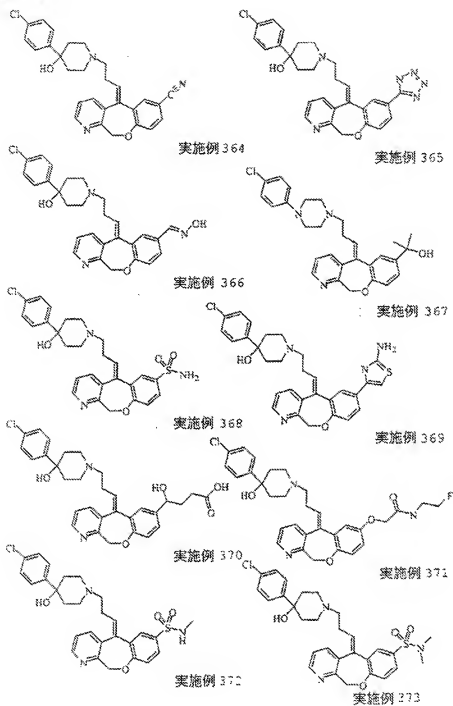


Figure 11M

【図11N】

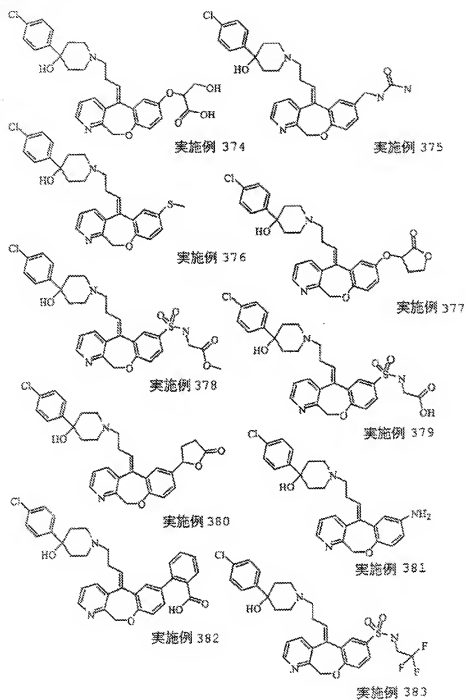


Figure 11N

【图110】

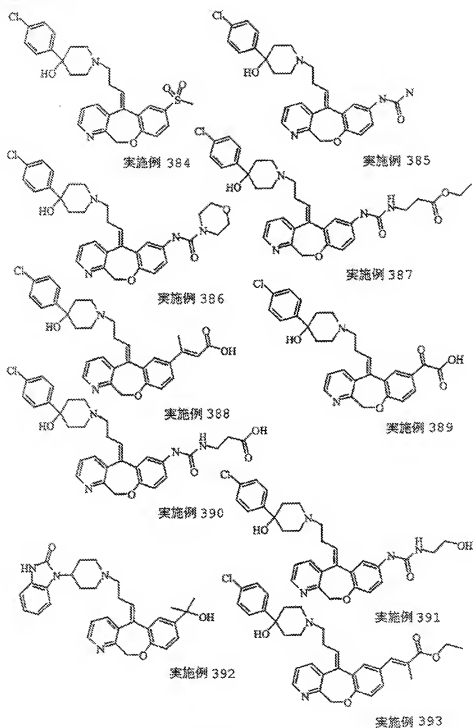


Figure 110

【図11P】

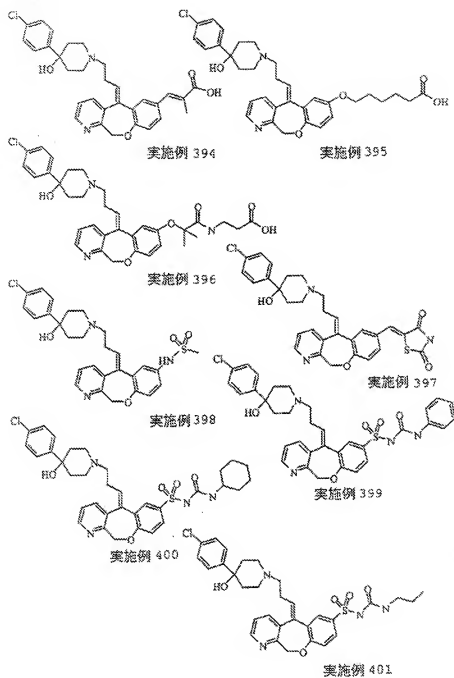


Figure 11P

【図11Q】

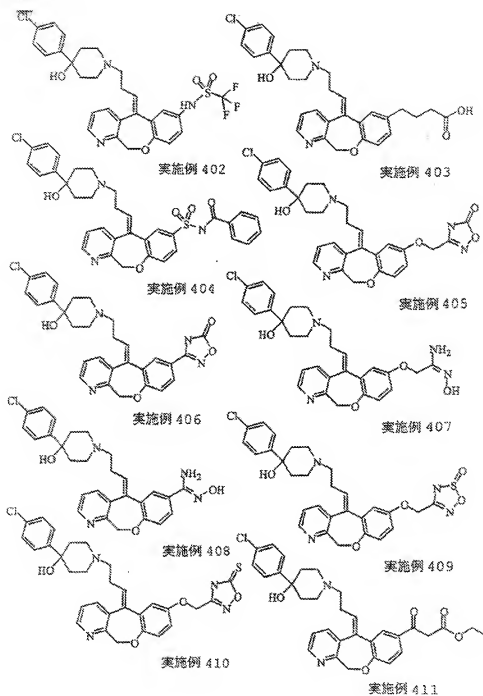


Figure 11Q



[图 11R]

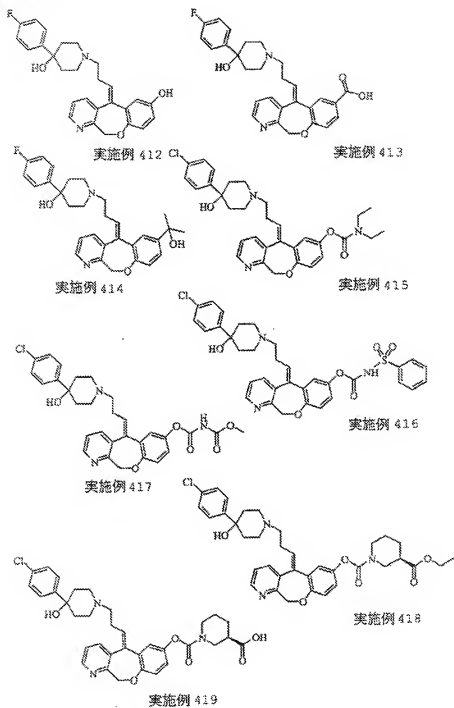


Figure 11R

【图115】

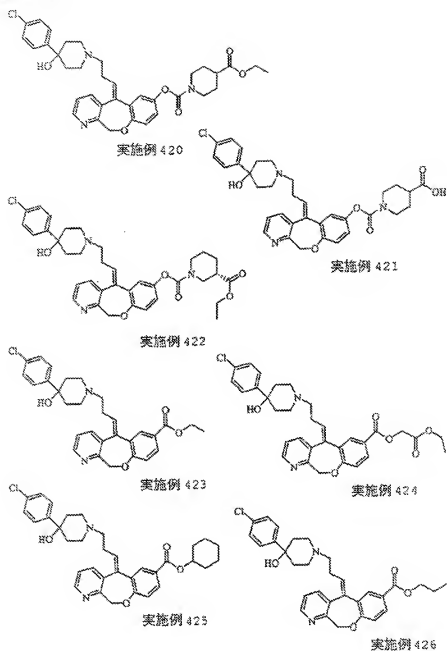


Figure 115

【图11T】

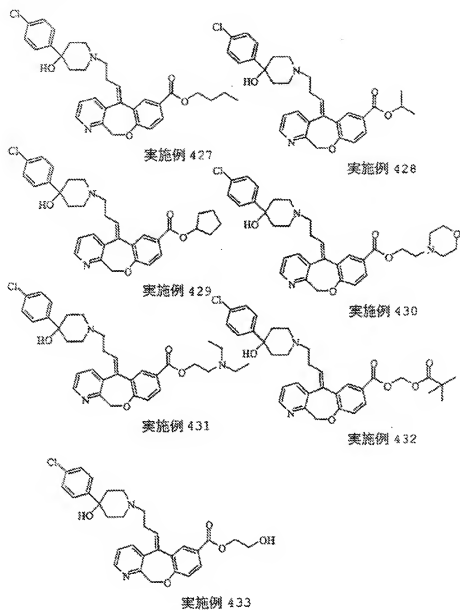


Figure 11T

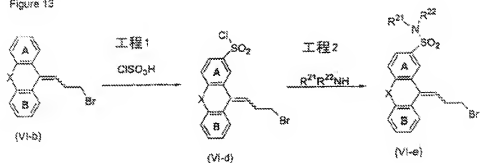
【図12】

Figure 12



【図13】

Figure 13



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/04 A61K31/4353 A61K31/4365 A61K31/55 A61K31/451 A61P29/00 C07D405/06 C07D401/06 C07D211/52 C07D405/06 C07D471/04 C07D515/00 C07D495/04		Int. Appl. No. PCT/US 00/20732
B. FIELD(S) SEARCHED Classified according to: (Classification system followed by classification symbol) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation reported other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the batch mailed		
INFORMATION: Data base consulted during the international search process of data base and, where practical, patent(s) cited WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
X	WO 92 16225 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 1 October 1992 (1992-10-01) claims 1 and 9 (flupenthixol, ciclopenthixol), page 1, paragraphs 2 and 3	1,38
A	WO 97 44329 A (TEIJIN LTD) 27 November 1997 (1997-11-27) claims 1,9	1,38
P,X	WO 99 37651 A (LEUKOSITTE) 29 July 1999 (1999-07-29) whole document	1,38
<input type="checkbox"/> Further references are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in Annex.		
D. EXPANDED SEARCH OF CLAIM DOCUMENTS: 1) document appearing in the expanded search of the claim which is not considered to be of particular relevance 2) document published prior to the international search date 3) document which was drawn to the attention of the applicant or which is related to the publication step of a patent application in other official documents considered 4) document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means 5) document published prior to the international search date but later than the priority date claimed Date of the latest publication of the international search report: 15 January 2001		
Date of the latest publication of the international search report: 15 January 2001		
Name and address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 1818, Patentstr. 9 D-81200 München, Germany Tel.: +49 (0)89 2101-1, Fax: +49 (0)89 2101-3535		
Author of the international search report ALFARO PAUS I.		

Form PCT/IS02/200 Rev.01/03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No.  
PCT/JP 98/20732

## Box 1 Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims not:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 1 to 37 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims not:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the procedural requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims not,  
because they are dependent claims and are not divided in accordance with the second and third sentences of Rule 4.4(a)

## Box 4 Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without any justification for an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is created by claims Nos.:  
1-22, 24-34, 38-59, 61-71 (all partially)

Remarks on Prior Art

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's interest
- ☐ No payment accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/JP 00/20732

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This international Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-22, 24-34, 38-59, 61-71 (all of them partially)

Compounds of claim 38, where X1 is a bond and their use

2. Claims: 1-22, 24-34, 38-59, 61-71 (all of them partially)

Compounds of claim 38 where X1 is -O- or -S-, and their use

3. Claims: 1-22, 24-34, 38-59, 61-71 (all of them partially)

Compounds of claim 38 where X1 is -CH2-, -CH2-CH2-, -CH=CH-, and their use

4. Claims: 1-76 (claims 1-22, 24-34, 38-59, 61-71, partially)

Compounds of claim 38 where X1 is -CH2-S-, -S-CH2-, -O-CH2-, -CH2-O-, -SU-CH2-, -CH2-SO-, -S(O)2-CH2-, -CH2-S(O)2-

5. Claims: 1-22, 24-34, 38-59, 61-71 (partially)

Compounds of claim 38 where X1 is -NRc-CH2-, -CH2-NRc-, -NRc-CO-, -CO-NRc-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/US 09/29/32

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9216226 A	01-10-1992	NONE	
WO 9744329 A	27-11-1997	JP 9389877 A AU 2135487 A EP 0914319 A	02-12-1997 09-12-1997 12-05-1999
WO 9937651 A	29-07-1999	AU 2331999 A EP 1849788 A	09-08-1999 08-11-2000

Form PCT/ISA/210 (Information only) as from July 2000



フロントページの続き

(53)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	7-72-J (参考)
A 61 K 31/4535		A 61 K 31/4535	
31/4545		31/4545	4 C 0 7 2
31/496		31/496	4 C 0 8 6
31/527		31/527	
31/537		31/537	
31/5377		31/5377	
31/55		31/55	
A 61 P 1/04		A 61 P 1/04	
3/10		3/10	
7/00		7/00	
9/10		9/10	
	1 0 1		1 0 1
11/06		11/06	
17/06		17/06	
19/02		19/02	
25/28		25/28	
29/00	1 0 1	29/00	1 0 1
31/18		31/18	
37/06		37/06	
37/08		37/08	
43/00	1 0 5	43/00	1 0 5
	1 1 1		1 1 1
C 0 7 D 211/52		C 0 7 D 211/52	
401/06		401/06	
401/14		401/14	
405/06		405/06	
409/06		409/06	
471/04	1 1 2	471/04	1 1 2 2
	1 2 1		1 2 1
491/044		491/044	
491/052		491/052	
493/04	1 1 1	493/04	1 1 1
495/04	1 0 1	495/04	1 0 1
	1 1 6		1 1 6
519/00		519/00	
	3 0 1		3 0 1

(81)指定国 EF(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 大島 悦男

千葉県流山市江戸川台西2-223

(72)発明者 曾根 大紀

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

(72)発明者 小寺 治

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

(72)発明者 ジェラルディーン・シー・ビー・ハリマン

アメリカ合衆国02813ロードアイランド州  
チャールズタウン、サウス・アーノルド・  
ロード50番

(72)発明者 テネス・シー・カーソン

アメリカ合衆国02494マサチューセッツ州  
ニューダム、アルフレトン・ロード22番

Fチーム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB07 CC18 CC19  
 DD10 EE01 FF05 GG01 GG03  
 HH04  
 4C054 AA02 CC02 DD01 EE01 FF05  
 FF11 FF24  
 4C063 AA01 AA07 BB03 BB09 CC19  
 CC80 CC96 DD00 DD11 EE01  
 4C065 AA04 AA18 AA19 BB09 BB14  
 CC09 DD02 EE02 HH01 JJ01  
 KK01 KK05 LL01 LL04 PP03  
 PP13  
 4C071 AA01 AA07 BB01 BB05 CC11  
 CC21 DD40 EE08 EE16 FF06  
 FF23 GG05 HH01 JJ01 JJ05  
 LL01  
 4C072 HH08 HH10  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC32  
 BC50 BC73 CA01 CB11 CR22  
 CR26 GA02 GA04 GA07 GA08  
 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA16  
 ZA36 ZA45 ZA51 ZA59 ZA68  
 ZA75 ZA89 ZA96 ZB08 ZB13  
 ZB15 ZB21 ZB33 ZC02 ZC35  
 ZC55